

DER SÄURESTABILE
PROTEASENINHIBITOR
IM BLUTPLASMA
BEI NEPHROPATHIEN
UND NACH NIERENTRANSPLANTATION

Jürgen Kurt Juchheim

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der HNO-Klinik der Universität München
Direktor Prof. Dr. Naumann

DER SÄURESTABILE PROTEASENINHIBITOR
IM BLUTPLASMA BEI NEPHROPATHIEN UND
NACH NIERENTRANSPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jürgen Kurt Juchheim
aus
München
Jahr
1978

Mit Genehmigung

des

Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Hochstrasser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. H. Naumann

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.6.1978



I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
E i n l e i t u n g	1
T h e o r e t i s c h e r T e i l	3
1. Physiologische Aufgabe der Proteaseninhibitoren	3
2. Natur und Reaktionsweise der Proteaseninhibitoren	5
3. Der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) - der Precursor des säurestabilen, niedermolekulären Proteaseninhibitors (I-34) des Blutplasmas und Harns	7
E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n u n d E r g e b - n i s s e	10
1. Der säurestabile Proteaseninhibitor (I-34), der Inter- 11 alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) und der Trypsin-akti- vierte-Inhibitor (TAI) im Blutplasma bei Nierenge- sunden	
A. Ergebnisse	11
B. Diskussion der bisherigen Ergebnisse	18
2. Der säurestabile Proteaseninhibitor (I-34) und der 21 Trypsin-aktivierte-Inhibitor (TAI) im Blutplasma bei verschiedenen Nephropathien	
A. Ergebnisse	21
B. Diskussion	33
3. Verhalten des säurestabilen Proteaseninhibitors 38 (I-34), des Trypsin-aktivierten-Inhibitors (TAI) und des Inter-alpha-Trypsin-Inhibitors (ITI) im Blutplasma nach Nierentransplantation	
A. Ergebnisse	40
B. Diskussion	59
4. Material und Methoden	65
Z u s a m m e n f a s s u n g	67
T a b e l l e n	70
L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s	81

E I N L E I T U N G

Die Enzymologie hat einen wesentlichen Beitrag geleistet zur Erklärung biologischer Phänomene im naturwissenschaftlichen Sinn. Sie hat die zahlreichen biochemischen Reaktionen ergründet und bemüht sich heute um das Verständnis ihrer Regulation.

Konstitution und Wirkungsweise der Enzyme wurden der experimentellen Bearbeitung zugänglich, was tiefe Einblicke in das dynamische Geschehen der lebenden Zelle bot.

Dies führte auf die Spur einer Gruppe von natürlich vorkommenden Proteinen, die die Fähigkeit besitzen, die katalytische Aktivität bestimmter Enzyme einzuschränken oder ganz zu hemmen und damit Einfluß auf den Ablauf der biochemischen Reaktionen zu nehmen.

Die Deutung der physiologischen Aufgabe dieser Enzyminhibitoren beruht noch weitgehend auf theoretischen Überlegungen, während exakte Beweise oft fehlen. Schon etwas genauere Kenntnisse konnte man über Inhibitoren gewinnen, die wichtige Proteine und Gewebe mit Proteinstruktur vor proteolytischen Fermenten schützen können.

Der bekannteste dieser Proteaseninhibitoren, der 1930 in Parotis, Leber, Milz und Lymphknoten des Rindes entdeckt wurde, findet heute Anwendung in der Therapie der akuten Pankreatitis, bei Schock und Gerinnungsstörungen unter dem Namen Trasylol^R (1 - 3).

Inzwischen wurde eine ganze Reihe weiterer pflanzlicher und tierischer Proteaseninhibitoren isoliert und in ihren Eigenschaften beschrieben. Ziel der Inhibitorforschung ist es, über Aufklärung von Struktur und Funktion der Inhibitoren an Erkenntnisse zu gelangen, welche die medizinische Diagnose und Therapie verbessern helfen.

Verschiedene Krankheitsbilder zeigen charakteristische Abweichungen der Konzentration einzelner Inhibitoren von der Norm. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Veränderungen der Spiegel nieder-

molekularer, säurestabiler Proteaseninhibitoren im menschlichen Serum bei verschiedenen Nephropathien und nach Nierentransplantation und versucht, die Ursachen dieser pathologischen Inhibitorspiegel zu ergründen.

THEORETISCHER TEIL

1. Physiologische Aufgaben der Proteaseninhibitoren

Pflanzliche Proteaseninhibitoren verhindern ein Eindringen von Bakterien, hemmen im Ruhestadium alle proteolytischen Vorgänge und dienen damit der Aufrechterhaltung einer latenten Lebensform.

Auch tierischen und menschlichen Proteaseninhibitoren konnte eine Schutzfunktion gegenüber körpereigenen und körperfremden proteolytischen Enzymen nachgewiesen werden. Im Pankreas verhalten sich Inhibitor- und Trypsinsekretion gleichsinnig. Der Inhibitor inaktiviert das proteolytische Ferment, solange es sich in den Drüsengängen des Organs befindet, und schützt somit das Pankreas vor Autokatalyse. Im weiblichen Genitaltrakt bewahren Inhibitoren die Spermien vor leukozytärer Phagazytose. Andererseits kann ein Spermium nur dann die weibliche Eizelle befruchten, wenn seine akrosomalen Enzyme nicht von Inhibitoren blockiert sind (4, 5).

Schon lange bekannt ist die antiproteolytische Aktivität des Blutplasmas, die von mehreren Proteaseninhibitoren ausgeht. Die bekanntesten dieser Seruminhibitoren sind das Alpha-1-Antitrypsin, das Alpha-2-Makroglobulin, ein Plasmin- und Trypsininhibitor, der C' Inhibitor, das Antithrombin, der Inter-alpha-Trypsinhibitor (ITI) und der niedermolekulare, säurestabile Inhibitor (1-34). Diese Inhibitoren werden von speziellen Zellen synthetisiert und an die Blutbahn abgegeben (5 - 8).

Allgemein schreibt man ihnen die Aufgabe zu, intravasal Schutzkräfte gegen proteolytische Enzyme zu entfalten. Die Hemmstoffe können auch aus dem Gefäßsystem in die Gewebe übertreten und von Drüsen sezerniert werden.

Das Alpha-1-Antitrypsin verhindert die Andauung der elastischen Fasern und der Basalmembran in der Lunge durch Proteasen, die

beim Zerfall von Leukozyten frei werden. Bestimmte Formen des chronisch obstruktiven Lungenemphysems werden auf einen genetisch bedingten Mangel dieses Inhibitors im Serum zurückgeführt (9, 10).

Aus Bronchial- und Nasensekret isolierten Hochstrasser und Mitarbeiter einen niedermolekularen, säurestabilen Inhibitor, dessen Vorstufe der Inter-alpha-Trypsininhibitor des Blutplasmas ist. Dieser Bronchialinhibitor dürfte für den Schutz der Schleimhäute der oberen Luftwege gegen Leukozyten- und Bakterienproteasen verantwortlich sein. Bei akuten Infekten und schweren, chronisch atrophischen Schleimhauterkrankungen ist das inhibierende System erschöpft. Das Nasensekret wird proteolytisch aktiv (11 - 13).

Ferner haben die Proteaseninhibitoren des Serums die Fähigkeit, in pathologisch gesteigerte, proteolytische Prozesse regulierend einzugreifen. Man diskutiert eine Hemmung der Blutgerinnung oder eine Entzündungshemmung durch Verminderung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren. Im schweren anaphylaktischen Schock kommt es zu einem plötzlichen Abfall der Trypsininhibitorkonzentration. Dieser Befund stützt die Annahme zahlreicher Untersucher, die den Proteaseninhibitoren bei dieser Reaktion die Rolle des Regulationsfaktors zuschreiben (5 - 8, 14 - 17).

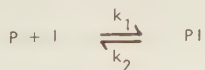
2. Natur und Reaktionsweise der Proteaseninhibitoren

Die bisher entdeckten natürlich vorkommenden Proteaseninhibitoren sind Proteine und haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 5.000 und 160.000. Bei vielen Proteaseninhibitoren wurde die Aminosäurezusammensetzung aufgeklärt und man stellte fest, daß sie wie die Enzyme ein aktives Zentrum besitzen, über das die Hemmreaktion abläuft.

Anhand der aktiven Zentren lassen sich 2 Typen von Inhibitoren unterscheiden. Bei der Gruppe der Lysinhibitoren steht die Aminosäure Lysin im Mittelpunkt des aktiven Zentrums und ist verantwortlich für den Beginn der Hemmreaktion, während bei den Argininhibitoren die Aminosäure Arginin diese Aufgabe übernimmt (18 - 20).

Ähnlich den Proteasen haben auch ihre Inhibitoren eine mehr oder weniger ausgeprägte Substratspezifität. Spezifische Inhibitoren hemmen ganz selektiv nur ein bestimmtes Enzym, während polyvalente Inhibitoren eine ganze Reihe von Enzymen in ihrer Aktivität einschränken. Das oben angeführte Trasylol^R ist ein polyvalenter Inhibitor (21, 22).

Die Blockierung der Proteasen beruht in der Regel auf einer reversiblen Bindung zwischen Inhibitor und Enzym. Das reaktive Zentrum des Inhibitors lagert sich reversibel an das aktive Zentrum der Protease an. Dieser Mechanismus entspricht der Bildung eines einfachen Michaeliskomplexes als erstem Schritt einer Enzymreaktion (6, 23, 24).



Der Komplex zwischen Protease und Inhibitor kann wieder zerfallen ohne Veränderung des Inhibitors oder auch im Sinn einer echten Proteolyse weitergehen. Es kommt zur Spaltung einer definierten

Peptidbindung im Inhibitor. Im Gegensatz zur Proteolyse unterbleibt der Zerfall in die Proteolyseprodukte (z. B. bei Pflanzen) oder vollzieht sich nur sehr zögernd (z. B. im menschlichen Organismus) (25).

Trotz dieser sehr geringen Reaktionsgeschwindigkeit, die beim Zerfall des Enzym-Inhibitor-Komplexes unter Spaltung des Inhibitors auftritt, liegen ständig geringe Mengen freier Protease vor. Diese freie Protease greift ihrerseits wiederum den Inhibitor an und bewirkt seine schnellere Spaltung und Lösung aus dem Komplex. Die Menge freien Enzyms nimmt ständig zu. Laskowsky prägte dafür den Begriff "temporary inhibition" (26).

Formelmäßig ließe sich das auf folgende Weise beschreiben:



wobei k_1 sehr groß
und k_3 minimal sind;



Nicht nur der native (Substrat), sondern auch gespaltene (Produkt) Inhibitor haben proteolysehemmende Fähigkeiten. Die Bindung an die Protease ist Voraussetzung für den proteolytischen Angriff (27, 28).

3. Der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) - der Precursor des säurestabilen, niedermolekularen Proteaseninhibitors (I_{34}) des Blutplasmas und Harns

Der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) des menschlichen Blutplasmas gilt als Spurenprotein, über dessen physiologische Funktion bisher wenig bekannt ist. Der Inhibitor bewirkt nur etwa 1 % der antitryptischen Aktivität des Plasmas. Er ist eines der am schwierigsten in nativer Form zu isolierenden Serumproteine. Bereits nach den ersten Reinigungsschritten zeigt der ITI in der Immunelektrophorese eine ganze Reihe von Präcipitationslinien, die Ausdruck eines starken Zerfalls sind (33). Die Angaben über das Molekulargewicht des ITI variieren zwischen 140.000 und 180.000. Seine Konzentration im Serum scheint zwischen 20 - 70 mg/100 ml zu schwanken.

Aufgefallen war dieser säurelabile Inhibitor durch immunologische Kreuzreaktion mit dem in Serum und Harn vorkommenden, niedermolekularen, säurestabilen Proteaseninhibitor. Dieser schon lange bekannte Inhibitor besitzt ein Molekulargewicht von 34.000. Von ihm geht nach Deproteinisierung menschlichen Serums mit Säure die gesamte im Überstand verbleibende antiproteolytische Aktivität aus, die etwa 3 % der gesamten inhibitorischen Aktivität ausmacht (7, 29, 30).

Hochstrasser und Mitarbeiter konnten jetzt eindeutig beweisen, daß der ITI die Vorstufe des säurestabilen Inhibitors (I_{34}) ist. Mittels Immunpräcipitation gelang es, den ITI zu isolieren, und nach enzymatischer Behandlung konnte der physiologische I_{34} dargestellt werden, während der ITI gespalten war (35).

Durch diese Untersuchungen wurde deutlich, daß der physiologische I_{34} intravasal durch Enzymeinwirkung aus seinem Precursor, dem ITI, freigesetzt wird. Das freisetzende Enzym konnte im Kallikrein entdeckt werden (34).

Der Precursor hemmt Trypsin nur schwach. Demnach besitzt er geringere Aktivität und ein engeres Hemmspektrum als der freigesetzte I_{34} , der starke Hemmung gegen Trypsin, Chymotrypsin und Plasmin zeigt. Bisher war noch kein Inhibitor bekannt, der enzymatisch aus einer weniger aktiven Vorstufe gebildet wird (34).

Bei weiteren Untersuchungen behandelten Hochstrasser und Mitarbeiter mit Säure gefälltes Serumeiweiß in vitro mit Trypsin im Überschuß und stellten fest, daß aus dem ITI ein anderer säurestabiler Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 17.000 (TAI_{17}) abgespalten wird (35).

Der physiologische I_{34} wurde angereichert und ebenfalls mit Trypsin inkubiert. Er wurde genauso in einen säurestabilen Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 17.000 umgewandelt. Beide Inhibitoren mit dem Molekulargewicht von 17.000 erwiesen sich identisch. Diese Trypsin-aktivierten-Inhibitoren (TAI_{17}) besitzen das gleich aktive Zentrum wie der physiologische I_{34} und übereinstimmende Aminosäuresequenz mit dem entsprechenden Teil des I_{34} .

Das ergibt folgendes Bild: Kallikrein spaltet im Organismus aus dem ITI den I_{34} ab, während Trypsin in vitro aus dem ITI und dem I_{34} den TAI_{17} freisetzt.



Aus unserem Modell geht hervor, daß das für die Hemmung verantwortliche Zentrum ein ganz umschriebenes Areal einnimmt und dem ITI, dem I_{34} und dem TAI_{17} gemeinsam ist. Dieser Bereich

kann proteolytisch nicht gespalten werden. Je nach Protease wird aus dem Precursor (bzw. I_{34}) der entsprechende säurelabile Molekülteil abgespalten, der das antitryptische Zentrum zwar beeinflussen kann, aber nicht trägt (35).

Der Reaktionsmechanismus der Spaltung verläuft analog zu dem oben angeführten Schema einer Hemmreaktion. So besteht der erste Schritt der Reaktion von Trypsin mit dem ITI (bzw. I_{34}) in einer Komplexbildung.

An der definierten Stelle im Inhibitor wird die Spaltung vollzogen. Der Zerfall des Komplexes läuft jedoch mit sehr geringer Geschwindigkeit ab, so daß fast ausschließlich Trypsin-Inhibitor-Komplexe im behandelten Serum vorliegen.

Der Nachweis des säurestabilen Inhibitoranteils erfolgt nach Eiweißfällung mit Perchlorsäure. Dabei werden durch die Deproteinisierung die Spaltprodukte des Inhibitors aus dem Komplex gelöst und das säurelabile Bruchstück und das Trypsin gefällt. Nur der aktive, säurestabile Teil (TAI) verbleibt im Überstand. So kann durch Trypsin im Überschuß die gesamte inhibitorische Aktivität des ITI (bzw. I_{34}) in Form des TAI freigelegt und bestimmt werden.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

1. Der säurestabile Proteaseninhibitor (I-34), der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) und der Trypsin-aktivierte-Inhibitor (TAI) im Blutplasma bei Nierengesunden

Untersuchungen von Hochstrasser und Mitarbeitern haben ergeben, daß der physiologische, enzymatisch aus dem ITI freigesetzte, säurestabile Proteaseninhibitor (I-34) im Blut nierengesunder Personen nur geringe Aktivitätsschwankungen zwischen 5 und 10 Inhibitormilliunit pro ml Serum (mIU/ml Serum) zeigt mit einem Häufigkeitsmaximum bei 8 mIU/ml. Der I-34 wird unverändert durch die Niere ausgeschieden und kann im Harn nachgewiesen werden (37).

Deshalb untersuchten wir zunächst im Serum Nierengesunder die Konzentration des I-34, des Precursors (ITI) und des TAI, um ihre Verteilungen und ihren Schwankungsbereich festzustellen. Der TAI gibt die gesamte aus dem ITI freilegbare Hemmaktivität an.

Bei einem Kollektiv von 54 nierengesunden, männlichen und weiblichen Patienten aller Altersgruppen, die vorwiegend degenerative Erkrankungen im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich aufwiesen, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt.

Die Konzentration des säurestabilen I-34 im Serum wurde nach Enteiweißung mit 70 % Perchlorsäure bestimmt.

Unbehandeltes Serum wurde der eindimensionalen Immunelektrophorese unterworfen und der ITI-Spiegel durch Elektrodifffusion im antikörperhaltigen Gel bestimmt.

Durch Behandlung des gefällten Serumeiweißes mit Trypsin im Überschuß wurde der TAI aus dem ITI freigelegt und nach nochmaliger Enteiweißung seine Aktivität ermittelt (siehe Material und Methoden).

A. Ergebnisse:

Im enteiweißten Serum zeigte sich, wie erwartet, nur eine geringe Variationsbreite in der Verteilung der I-34-Werte.

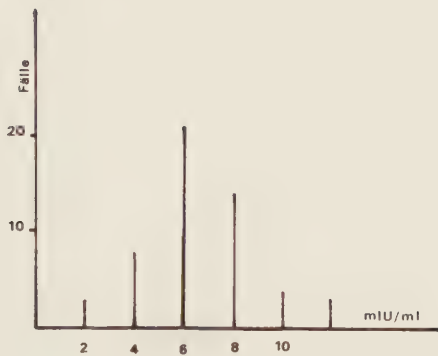


Abb. 1: Verteilung der Seruminhibitorspiegel (I-34) bei Normalpersonen

Beim Auftragen der gemessenen I-34-Konzentration gegen die Zahl der Patienten, die diesen Wert aufwies, ergab sich eine fast ideale Gauß'sche Glockenkurve. Das Häufigkeitsmaximum lag bei

6 mIU/ml Serum. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Messungen von Hochstrasser und Feuth überein (37).

Den Verteilungsbereich der Konzentration des Precursors (ITI) bestimmten wir bei denselben Patienten mittels der eindimensionalen Immunelektrophorese.

Wir erstellen eine Eichkurve, um von der Höhe der Elektrophorese auf die Konzentration schließen zu können. Bekannte Konzentrationen des ITI ließen wir im elektrischen Feld laufen und bestimmten ihre Höhe.

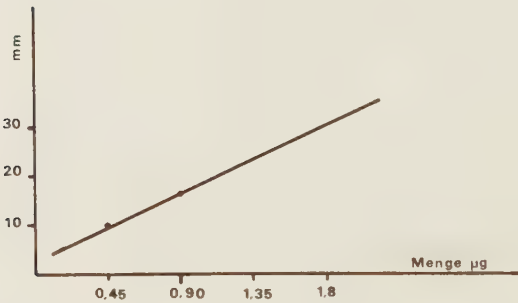


Abb. 2: Eichkurve: Laufhöhe des ITI (mm; Ordinate) in Abhängigkeit von der eingesetzten ITI-Menge (μg ; Abszisse)

Anhand dieser Eichkurve kann aus der Laufweite, die in einer gewissen Zeit erreicht wird, die entsprechende Konzentration des ITI bestimmt werden.

In der Verteilung der ITI-Konzentrationen bei den nierengesunden Patienten fand sich eine Streubreite zwischen 30 und 60 mg/100 ml Serum. Das Häufigkeitsmaximum lag bei 50 mg/100 ml. 90 % der untersuchten Patienten wiesen ITI-Werte auf, die zwischen 40 und 55 mg/100 ml lagen. Der Serumspiegel des Precursors schwankte also in einem weiteren Bereich als die I-34-Konzentration.

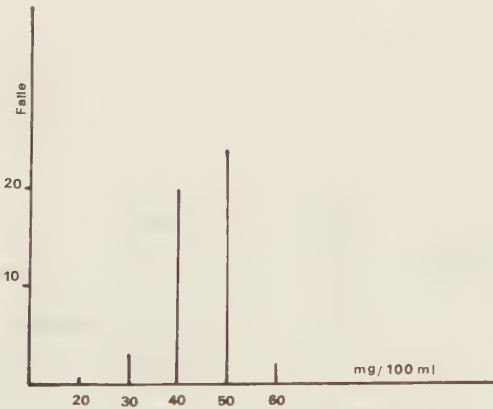


Abb. 3: Verteilung der ITI-Konzentration bei Normalpersonen

Wenn wir von der Tatsache ausgehen, daß aus einer bestimmten Menge Precursor durch Trypsin im Überschuß eine definierte Aktivität (TAI-Konzentration) freigesetzt werden kann, so muß die Verteilung der TAI-Konzentration ein ähnliches Bild ergeben. Auch muß es möglich sein, eine lineare Beziehung zwischen ITI- und TAI-Konzentration herzustellen.

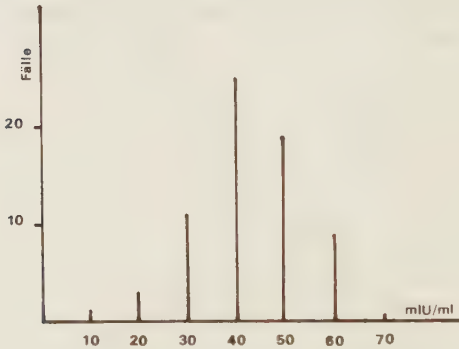


Abb. 4: Verteilung der TAI-Konzentration bei Normalpersonen

Wie Abbildung 4 zeigt, variieren die Werte der TAI-Konzentration in einem Bereich zwischen 20 und 70 mIU/ml mit einem Häufigkeitsgipfel bei 40 mIU/ml Serum. Exakte Berechnungen ergeben einen Mittelwert von 44,5 mIU/ml. 90 % der untersuchten Patienten wiesen Aktivitätswerte des TAI zwischen 30 und 60 mIU/ml auf.

Nun versuchten wir, einer bestimmten Menge ITI eine definierte Aktivität zuzuordnen. Dazu wurde die Konzentration des ITI im Diagramm gegen die TAI-Konzentration aufgetragen.

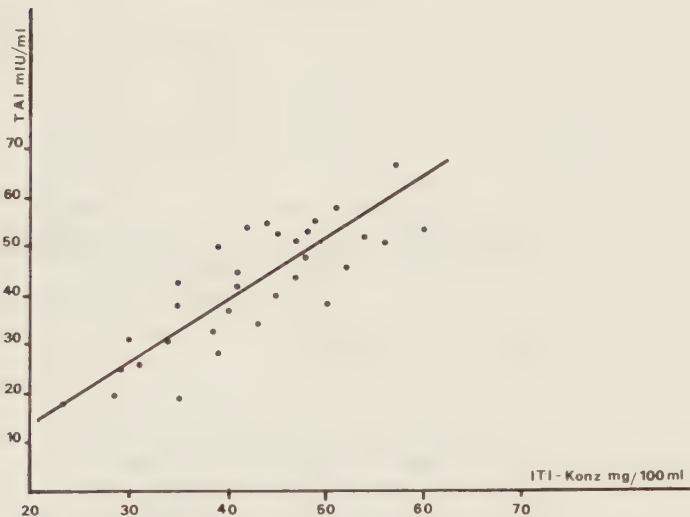


Abb. 5: Freigelegte Aktivität (TAI) (Ordinate) in Abhängigkeit von der ITI-Konzentration (Abszisse)

Die freisetzbare TAI-Menge der verschiedenen Seren zeigte innerhalb eines gewissen Feldes Proportionalität zur entsprechenden ITI-Menge. Um die zufälligen Fehler auszuschließen und den exakten Grad der Korrelation festzustellen, wurden die beiden Regressionsgeraden bestimmt. Sie fallen annähernd in einer Geraden zusammen, was die direkte Abhängigkeit der TAI- von der ITI-Konzentration bestätigt. So können bei nierengesunden Personen aus der Höhe der TAI-Aktivität im Serum Rückschlüsse auf die ITI-Konzentration gezogen werden.

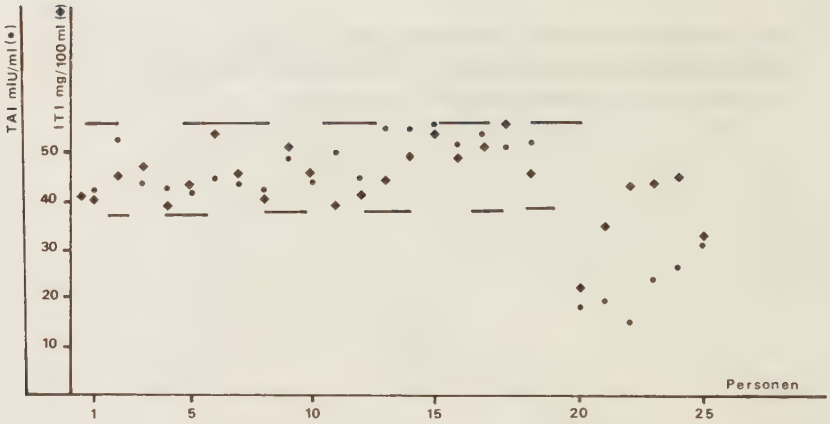


Abb. 6: ITI- und TAI-Konz. bei Nierengesunden

In Abbildung 6 sind die Konzentrationen des ITI und des TAI von einigen nierengesunden Personen dargestellt, um einen Überblick über die durchschnittliche Höhe und das Verhältnis der Parameter zu geben. Die meisten ITI und TAI-Konzentrationen variierten voneinander abhängig im Normbereich. In allen diesen Fällen wurden ausschließlich degenerative Erkrankungen festgestellt.

Auffallend waren die ITI- und TAI-Werte einiger Patienten (20 - 25), die an entzündlichen Erkrankungen im Bereich der oberen Luftwege litten, aber ebenfalls nierengesund waren und normale I-34-Serumspiegel aufwiesen. Ein Patient (20) imponierte durch niedrige ITI- (23 mg/100 ml) und TAI- (18 mIU/ml) Konzentrationen. Dieser Patient stand unter Cytostatika-Behandlung zur Therapie eines fortgeschrittenen Zungenkarzinoms, wobei als Nebenwirkung osteolytische Prozesse auftraten.

4 weitere Patienten (21 - 24) mit entzündlichen Erkrankungen, wie eiternden Fisteln des Larynx und Ohres, die zum Teil auf

dem Boden eines Karzinoms entstanden waren, hatten normale ITI-Konzentrationen, während die TAI-Aktivität stark vermindert war (15 - 26 mIU/ml).

In diesen Fällen war die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) deutlich erhöht.

Die niedrigste TAI-Konzentration (15 mIU/ml) wurde bei einem Patienten gefunden, der mit hochdosierten Antibiotika behandelt wurde. Hier waren auch osteolytische Prozesse zu beobachten.

Eine jüngere Patientin (25) mit ziemlich ausgedehnten Weichteilverletzungen nach einem Unfall und beschleunigter BSG hatte leicht verminderte ITI- und TAI-Konzentrationen.

Eine Unterscheidung männlicher und weiblicher Personen kann anhand der Konzentrationen der Vorstufe oder des I-34 nicht getroffen werden.

B. Diskussion der bisherigen Ergebnisse

Die nierengesunden Personen zeigten ziemlich konstante I-34-Spiegel, während die Konzentrationen des Precursors um ca. 50 % stärker schwankte.

Wir sind der Ansicht, daß die intravasale Freisetzung des I-34 aus dem ITI durch das proteolytische Enzym jeweils von örtlichen Faktoren bestimmt wird. Die intakte Niere gleicht dabei auftretende Schwankungen des I-34 durch vermehrte oder verminderte Elimination aus, da er aufgrund seines hohen Kohlenhydratanteils und seines verhältnismäßig geringen Molekulargewichts von 34.000 gut filtriert werden kann.

Der ITI hingegen kann infolge seines höheren Molekulargewichts von 180.000 die Glomerulushäutchen nicht durchdringen. Seine Konzentration ist daher nicht der Regulation durch die Niere unterworfen, sondern wird allein durch das Verhältnis von Neubildung und Spaltung festgelegt. Die Intensität der Synthese des ITI dürfte dabei von Person zu Person in einem gewissen Bereich variieren.

Durch Trypsin im Überschuß wird aus dem ITI die gesamte Hemmaktivität (TAI) freigesetzt. Zur Diskussion steht, ob die Messung der TAI-Aktivität auch zur Konzentrationsbestimmung des ITI verwendet werden kann. In diesem Fall müßten die beiden Methoden, Elektrophorese und optische Aktivitätsbestimmung, übereinstimmende Meßergebnisse bringen.

Wir nehmen an, daß aus einem Molekül ITI ein Molekül I-34 bzw. TAI gebildet werden kann. Bei einem Molekulargewicht von 180.000 für ITI und 24.000 für Trypsin ergibt sich eine spezifische Aktivität von 0,13 mIU/ μ g. Mit Hilfe dieser spezifischen Aktivität kann aus der elektrophoretisch ermittelten ITI-Konzentration die entsprechende freilegbare Aktivität des TAI errechnet werden.

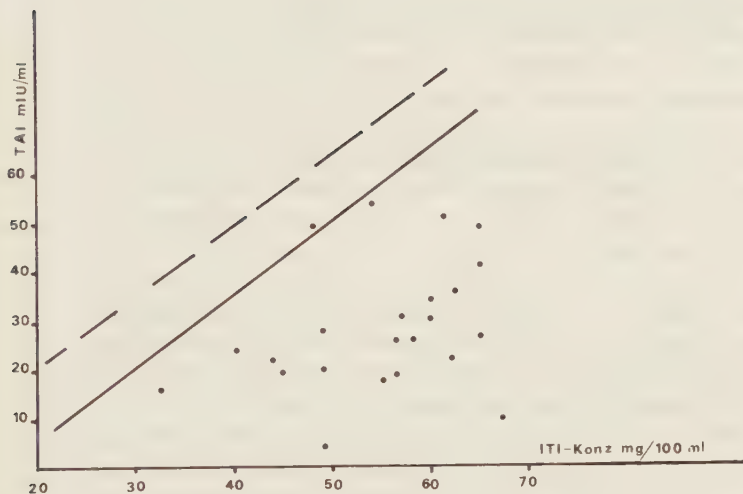


Abb. 7: TAI-Aktivität (a. Berechnete Werte (---); b. Gemessene Werte (—); c. Werte bei Personen mit Nephropathien (•) : Ordinate) in Abhängigkeit von ITI-Konz. (Abszisse)

Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, daß die aus der ITI-Konzentration errechneten Werte der TAI-Aktivität Nierengesunder im Schnitt um ca. 15 mIU/ml über den tatsächlich gemessenen Werten liegen. Diese Differenz der freilegbaren Aktivitäten berechtigt zu der Annahme, daß der säurelabile Molekülrest des ITI, aus dem der physiologische I-34 abgespalten ist, mit einem Molekulargewicht von ca. 150.000 nicht verschwindet, sondern in der elektrophoretisch abgetrennten Fraktion des ITI erscheint.

Die Aktivitätsdifferenz gibt also die Menge des inaktiven,

säurelabilen Rest-Moleküls des ITI an. Da sie bei den Nierengesunden unabhängig von der Höhe der ITI-Konzentration einen durchgehend konstanten Wert von 15 mIU/ml hat (parallele Geraden), ist eine, von kleinen Schwankungen abgesehen, gleichmäßige physiologische Freisetzung wahrscheinlich.

So wird also mittels der Elektrophorese die gesamte ITI-Konzentration bestimmt, während die optisch gemessene TAI-Aktivität nur für den Teil des ITI steht, aus dem der I-34 noch nicht freigesetzt ist.

Bei Patienten mit Nephropathien wird eine stärker herabgesetzte Aktivität des TAI im Serum gefunden, während die Elektrophorese eine gegenüber der Norm erhöhte ITI-Konzentration angibt. In diesen Fällen mit Nierenfunktionsstörungen liegt die Aktivitätsdifferenz teilweise über 40 - 50 mIU. In diesen Seren findet sich in mehr oder weniger hohem Maße gespaltenen Precursor.

Daher ist es auch unmöglich, einer bestimmten ITI-Menge eine definierte Aktivität des TAI zuzuordnen.

Bei konstantem I-34-Serumspiegel (Nierengesunde) kann also von der TAI-Konzentration auf die ITI-Konzentration geschlossen werden, während bei erhöhten I-34-Konzentrationen die TAI-Aktivität nur den ungespaltenen Precursor repräsentiert.

Schwere entzündliche Erkrankungen im Bereich der oberen Luftwege scheinen erhöhte Freisetzung des I-34 aus dem Precursor zu bewirken. Der I-34 zeigt jedoch keinen Anstieg im Serum. Dies dürfte auf die Regulation der Niere zurückzuführen sein.

Unter Zytostatika-Behandlung ist die Produktion des ITI vermindert. Demnach erfolgt die Synthese der I-34-Vorstufe durch Zellen, die sehr stoffwechselaktiv sind.

2. Der säurestabile Proteaseninhibitor (I-34) und der Trypsin-aktivierte-Inhibitor (TAI) im Blutplasma bei verschiedenen Nephropathien

Unsere Ergebnisse bei den nierengesunden Patienten lassen erkennen, daß die enzymatische, intravasale Freisetzung des I-34 aus dem Precursor annähernd kontinuierlich erfolgt und der I-34-Spiegel durch die Niere in einem bestimmten Bereich konstant gehalten wird.

Untersuchungen von Hochstrasser und Feuth belegen, daß bei verschiedenen Nephropathien die Serum-Konzentrationen des säurestabilen I-34 erhöht sind (37).

Es hat sich jedoch als schwierig erwiesen, anhand der Höhen des I-34-Spiegels die Differentialdiagnose der Nierenerkrankheiten zu stellen. Denn ein erhöhter I-34-Serumspiegel kann sowohl durch eingeschränkte glomeruläre Filtration als auch durch excessive Freisetzung des I-34 aus der Vorstufe verursacht werden. Doch dürfte eine Differentialdiagnose der Nierenerkrankheiten durch Bestimmung des I-34-Serumspiegels möglich sein, wenn man weiß, ob eine verminderte glomeruläre Filtration oder eine erhöhte Freisetzung aus dem Precursor die Ursache der I-34-Erhöhung ist.

Aufgrund dieser Überlegungen untersuchten wir ein Kollektiv von 30 Patienten mit schwerer Bronchitis und von 100 Patienten mit verschiedenen Nephropathien auf Veränderungen der I-34-, Kreatinin- und TAI-Werte im Serum.

A. Ergebnisse

Die akute Pyelo- und Glomerulonephritis wurden nicht untersucht, da sie normale I-34-Serumspiegel aufweisen und keine Erhöhung der Retentionswerte zeigen (38).

Die chronische Pyelo- und Glomerulonephritis erreichten Maximalwerte der I-34-Serum-Konzentrationen um 50 mIU/ml (Abbildung 8). Der mittlere I-34-Spiegel der chronischen Glomerulonephritis hatte allerdings mit 18 mIU/ml einen etwas tieferen Wert. Die TAI-Aktivität war hier nur geringfügig erniedrigt, während sie bei der chronischen Pyelonephritis stärker verringert war. Allgemein wurde ein Variationsbereich zwischen 12 und 58 mIU/ml gemessen (Abb. 8).

Bei der chronischen Niereninsuffizienz waren alle Parameter im Serum zum Zeichen einer starken Funktionseinschränkung am weitesten erhöht. Das Kreatinin hatte dabei mit 13 mg % relativ höhere Spitzenwerte als der I-34 mit 43 mIU/ml (Abb. 8).

Die Konzentration des TAI schlug sich parallel zu dieser Erhöhung durchschnittlich in einer Abnahme um die Hälfte nieder.

Der verhältnismäßig weite Variationsbereich der 3 Parameter innerhalb der einzelnen Krankheitsgruppen macht eine Differentialdiagnose unmöglich und dürfte darauf zurückzuführen sein, daß Ausmaß und Art der Schädigung von Patient zu Patient starke Unterschiede aufweisen.

Abb. 8: Verteilung der I-34- und TAI-Konzentrationen im Serum bei verschiedenen Nephropathien

1. Uncharakteristische Nierenschädigungen
2. Chronische Pyelonephritis
3. Chronische Glomerulonephritis
4. Chronische Niereninsuffizienz

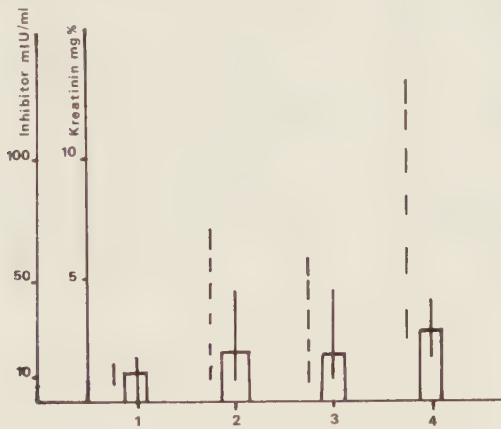


Abb. 8 a: Verteilung der I-34-Spiegel und Schwankungsbreite des Kreatinin (— —)



Abb. 8 b: Verteilung der TAI-Konzentration

Abgrenzung der Ursachen der erhöhten I-34-Spiegel:

Das Kreatinin im Serum steigt über seine normale Konzentration an, wenn die glomeruläre Filtration der Niere um mehr als 50 % eingeschränkt ist (39).

Die Schädigung kann den Glomerulus selbst betreffen und zur Verödung ganzer Nephronen führen oder auch das Gefäßsystem der Niere in Mitleidenschaft ziehen. Das führt zur Verminderung der Nierendurchblutung und zur Reduktion der glomerulären Filtration.

Als noch genauerer Indikator einer Nierenfunktionsstörung gilt die Kreatininclearance. Sie reagiert viel früher auf eine Funktionseinschränkung der Niere. So kann zum Beispiel erst dann ein signifikanter Anstieg des I-34 festgestellt werden, wenn die Clearance auf 60 ml/min abgesunken ist.

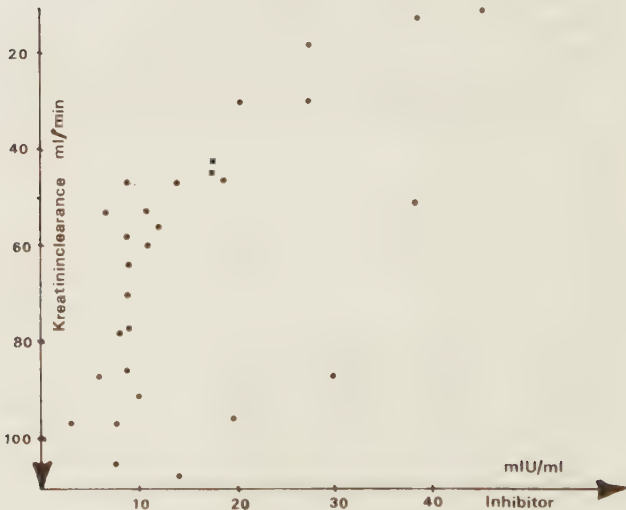


Abb. 9: Abhängigkeit der Kreatininclearance vom I-34-Spiegel

Die Konzentration des TAI kann nach unserer vorhergehenden Besprechung als Indikator der I-34-Freisetzung benützt werden. Wenn man einer bestimmten pathologischen I-34-Serum-Aktivität eine definierte Kreatinin- oder TAI-Konzentration zuordnen kann, so ist entweder die Reduktion der glomerulären Filtration (Kreatinin) oder die Freisetzung aus dem ITI (TAI-Konz.) Ursache der erhöhten Inhibitorkonzentration.

Zunächst testeten wir nierengesunde Personen mit erhöhten I-34-Serumspiegeln. Bei Bronchitikern ist dies der Fall, und die erhöhten I-34-Konzentrationen sind allein auf die verstärkte Freisetzung des I-34 aus dem Precursor infolge der allergischen Erscheinungen zurückzuführen.

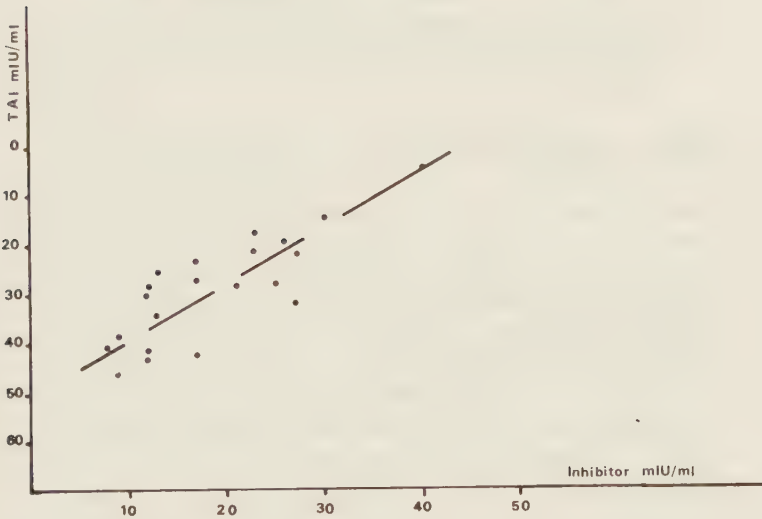


Abb. 10: TAI-Konz. in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei Bronchitikern

In Abb. 10 ist die Abnahme der TAI-Aktivität zum Anstieg der I-34-Konzentration aufgetragen. Jedem Wert des I-34 kann eine definierte TAI-Aktivität zugeordnet werden. Es besteht etwa umgekehrte Proportionalität.

Der Regressionskoeffizient ergibt einen Wert von knapp über 1. Wenn also aus dem ITI eine Inhibitorkonzentration von 10 mIU/ml intravasal gebildet wird, erhöht sich der I-34-Serumspiegel um etwas weniger als 10 mIU/ml.

Abweichungen einiger Fälle von dieser Zuordnung dürften auf Schwankungen der individuellen ITI-Konzentration zurückzuführen sein.

Bei Nephropathien tritt als weitere Ursache des erhöhten I-34-Serumspiegels die Einschränkung der Nierenfunktion hinzu. Die Differenzierung der verschiedenen Nierenerkrankungen suchten wir anhand des Verhältnisses dieser beiden Faktoren zu treffen.

Erklärung der folgenden Abbildungen 11, 12, 13:

Diese Abbildungen geben die Korrelation der Serum-Inhibitor-konzentration zur TAI-Aktivität (a) und zur Kreatininkonzentration (b) bei chronischer Glomerulo- und Pyelonephritis und bei Niereninsuffizienz wieder. Als Richtlinien sind 2 Geraden eingezeichnet, die aus den Werten aller Patienten mit Nephropathien berechnet wurden.

Im Diagramm a hat die Gerade einen Regressionskoeffizienten von 0,5: Verminderung der TAI-Konzentration um 10 mIU/ml korreliert mit Steigerung der I-34-Konzentration um 20 mIU/ml.

Im Diagramm b hat die Gerade einen Koeffizienten von 2: Zunahme der Kreatininkonzentration um 1 mg% läßt eine Erhöhung des I-34-Spiegels um 5 mIU/ml folgen.

Diese Geraden sollen ungefähre Anhaltspunkte geben, um die Werte der einzelnen Nierenkrankheiten vergleichen zu können.

Eine geringe TAI-Konzentration, d. h. ein großer Abstand von der Richtgeraden nach oben, deutet einen starken Einfluß der Freisetzung aus dem Precursor auf den I-34-Serumspiegel an.

Überhöhtes Kreatinin bei einer bestimmten I-34-Konzentration besagt, daß sich die Reduktion der glomerulären Filtration weniger stark in einer Erhöhung der I-34-Serumkonzentration auswirkt.

Chronische Glomerulonephritis (Abb. 11 a, b):

Die vaskuläre Form (•) hat die niedrigsten I-34-Spiegel um 20 mIU/ml, während sie bei der nephrotischen Form (*) und Niereninsuffizienz, die auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis entstanden ist (◆), höher liegen.

Auffallend ist die relativ wenig verminderte Konzentration des TAI (7 Werte unter der Richtgeraden). In der Mehrzahl der Fälle ist die I-34-Freisetzung aus der Vorstufe also nur mäßig verstärkt.

In einigen Fällen scheint die TAI-Aktivität sogar gegenüber der Norm erhöht. Der Grund dürfte eine Zunahme der gesamten Prekursorkonzentration sein.

Entsprechend überwiegt der Einfluß der eingeschränkten glomerulären Filtration und stellt die Hauptursache der I-34-Erhöhung dar (Abb. 11 b: Kreatininwerte unter der Richtgeraden).

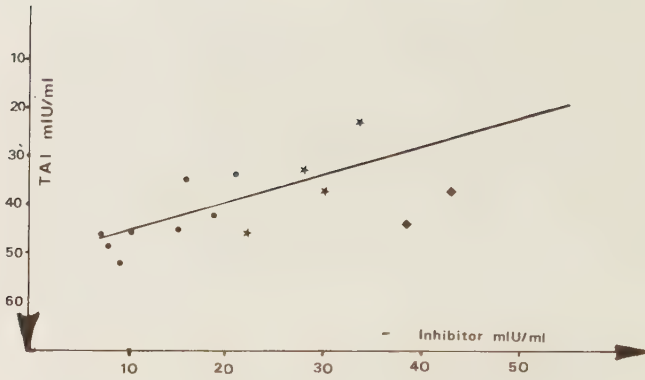


Abb. 11 a: Abhängigkeit der TAI-Konzentration vom I-34-Serumspiegel bei chron. Glomerulonephritis

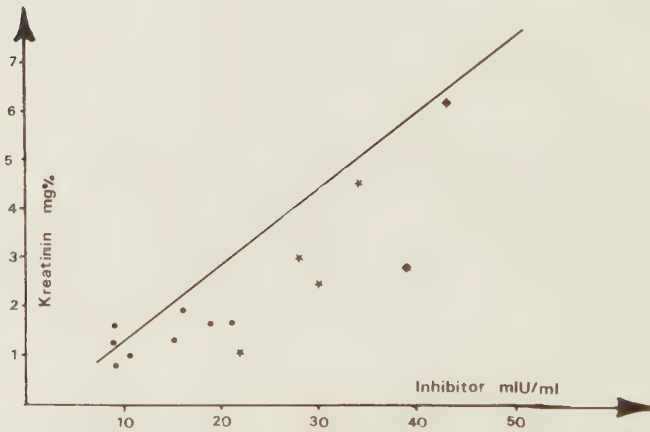


Abb. 11 b: Kreatininkonzentration in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei chron. Glomerulonephritis

Chronische Pyelonephritis (Abb. 12 a, b)

Die Aktivität des TAI liegt vor allem bei I-34-Serumspiegeln über 15 mIU/ml deutlich unter den normalen Werten (Punkte über der Richtgeraden). Nur bei einigen Patienten mit I-34-Spiegeln unter 15 mIU ist die TAI-Konzentration nicht vermindert. Die Ursache hoher I-34-Konzentrationen ist also in höherem Maß als bei der chronischen Glomerulonephritis in der I-34-Bildung zu sehen.

Zum Kreatinin korreliert der I-34 direkt, so daß alle Werte sehr nahe an der Richtgeraden liegen. Bei einem Kreatininanstieg um 100 % findet man die I-34-Konzentration um etwa 50 % erhöht.

Im Vergleich zur chronischen Glomerulonephritis hat die Einschränkung der glomerulären Filtration eine geringere prozentuale Beteiligung am pathologischen I-34-Spiegel bei strengerer Korrelation.

Nephrosklerotische Veränderungen zweier Patienten fielen durch geringe TAI-Konzentration in Relation zum I-34 auf (Patient: 98, 119).

Ein hoher I-34-Spiegel, der vor allem auf massive Freisetzung aus der Vorstufe zurückging, wurde bei einer Patientin mit Nephritis nach Analgetikabusus gefunden (I-34: 68 mIU/ml, Pat. 116).

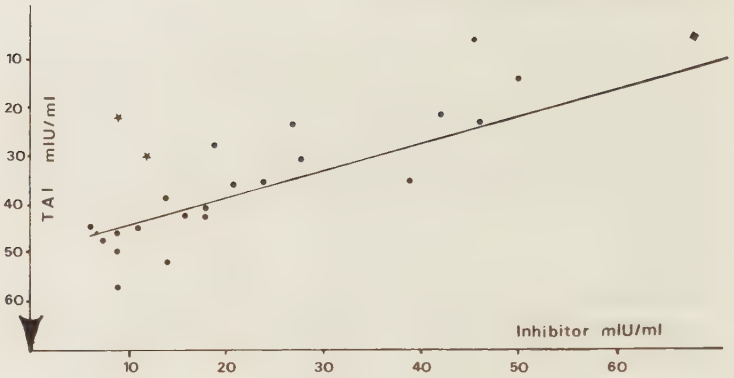


Abb. 12 a: TAI-Konzentration in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei chron. Pyelonephritis

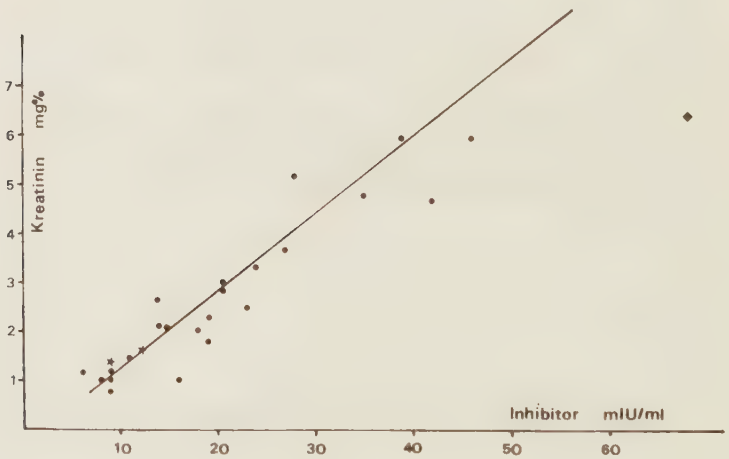


Abb. 12 b: Kreatininkonzentration in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei chron. Pyelonephritis

Chronische Niereninsuffizienz (Abb. 13 a, b)

Die Verhältnisse bei weit fortgeschrittener, chronischer Niereninsuffizienz, die auf dem Boden einer chronischen Pyelonephritis oder Nephritis entstanden ist, sind in Abb. 13 dargestellt.

Die Konzentration des TAI ist stärker vermindert als bei den anderen Nephropathien. Intensive I-34-Bildung aus dem Precursor ist anzunehmen.

Auffallend ist die starke Einschränkung der glomerulären Filtration (sehr hohes Kreatinin), während der I-34 nur mäßig erhöht ist. Dennoch kann Proportionalität festgestellt werden, nur ist sämtlichen I-34-Konzentrationen ein entsprechend höheres Kreatinin zugeordnet.

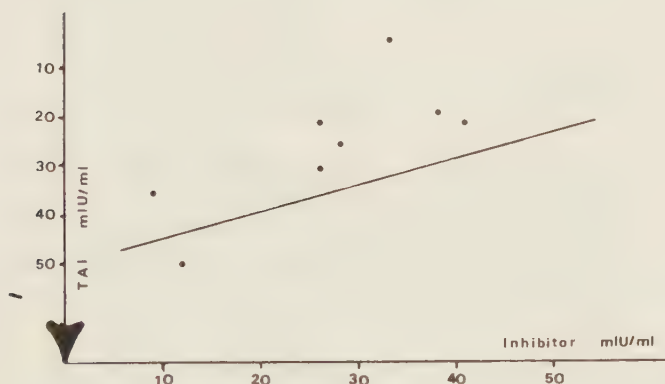


Abb. 13 a: TAI-Konzentration in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei chron. Niereninsuffizienz

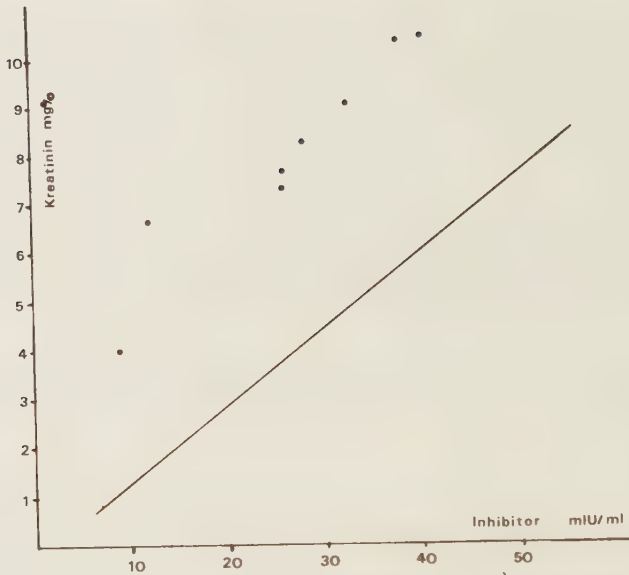


Abb. 13 b: Kreatininkonzentration in Abhängigkeit vom I-34-Spiegel bei chron. Niereninsuffizienz

Andere Nierenschädigungen, wie Nierensteine, -Tumor, -Cysten, -TBC und Nierenarterienstenose hatten nur wenig erhöhte I-34-Serumkonzentrationen und zeigten keine charakteristischen Verhältnisse.

B. Diskussion der bisherigen Ergebnisse

Die Glomerulonephritis ist eine nicht eitrige, entzündliche, auf immunologischer Grundlage entstehende Nierenerkrankung mit mehr oder weniger ausgeprägtem Befall aller Glomeruli. Sekundär können dann Interstitium und tubuläres System mitbetroffen sein. Der Übergang in die chronische Form erfolgt schleichend, führt in unterschiedlichem Verlaufstempo zu zunehmendem, unaufhaltsamen Ausfall von Nephren und endet schließlich in der chronischen Niereninsuffizienz. Nach Schweregrad und klinischem Bild lassen sich vaskuläre und nephrotische Form unterscheiden.

Das nephrotische Syndrom ist gekennzeichnet durch Schädigung der Glomerulusemembran mit massivem Durchtritt und Verlust von Proteinen. Hypalbuminämie, Hyperlipämie und generalisierte Ödeme sind Folgeerscheinungen.

Generell sind auch bei der chronischen Glomerulonephritis die Glomeruli stärker geschädigt als das tubuläre System.

Die Pyelonephritis dagegen steht für eine infektiöse Erkrankung der Niere, die durch eine primär entzündliche Reaktion des Nierenbeckens und Parenchyms auf die Bakterieninvasion charakterisiert ist. Die chronische Form hat einen schleichen Verlauf und endet in der Niereninsuffizienz. Die infektiösen-entzündlichen Prozesse greifen vom tubulären System auf die Glomeruli über. Das tubuläre System ist meist stärker betroffen.

Die Diagnose wird meist aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt und durch folgende Trias objektiviert: 1. Pyurie in verändertem Ausmaß, 2. Bakteriurie, 3. stark erhöhte BSG.

Die chronische Niereninsuffizienz zeigt in Mikrodisektionsuntersuchungen ganze Areale mit völlig zerstörten und verödeten

funktionslosen Nephren. Die noch erhaltenen Nephren sind extrem hypertrophiert. Da lediglich diese intakten Nephren zur Urinbildung beitragen, ist ihre Funktion infolge des erhöhten Angebots an gelösten Stoffen im Sinne einer osmotischen Diurese verändert. Die Diurese tritt vor allem im weit fortgeschrittenen Stadium auf, wie bei den von uns untersuchten Patienten.

Freisetzung des I-34

Entzündliche Prozesse in Lunge und Niere induzieren eine erhöhte intravasale Freisetzung des I-34 aus dem ITI.

Bakterielle Entzündungen der Niere scheinen die I-34-Bildung intensiver zu gestalten als immunologische Vorgänge (vgl. 56).

Wir sehen die Aufgabe des I-34 in der Hemmung von proteolytischen Enzymen, die physiologisch auftreten und Mediatoren oder auslösende Faktoren pathologischer Entzündungsreaktionen sein können.

Unter der Voraussetzung, daß die Niere das einzige Ausscheidungsorgan des I-34 ist, wird ein erhöhter I-34-Spiegel bei gesunder Niere allein durch verstärkte Bildung aus der Vorstufe hervorgerufen. Im Serum wächst die I-34-Konzentration solange, bis das vermehrte Angebot durch die Niere bewältigt wird.

Ausscheidung des I-34

Bei Nephropathien tritt die Einschränkung der Nierenfunktion als 2. Ursache einer I-34-Vermehrung im Serum hinzu.

Das Kreatinin, der Indikator von Nierenfunktionsstörungen, wird frei filtriert und im Tubulus nicht rückresorbiert, sondern un-

verändert ausgeschieden. So besteht zwischen der Höhe des Kreatininserumspiegels und dem Ausmaß der glomerulären Filtration umgekehrte Proportionalität. Kreatinin wird kontinuierlich im Muskel gebildet. Reduktion der glomerulären Filtrationsrate um 50 % verdoppelt die Kreatininwerte (40).

Der I-34 kann die Glomerulusmembran gut durchdringen und wird filtriert, wie mit Sicherheit angenommen werden darf.

Myoglobin mit Molekulargewicht 17.000 hat gegenüber Kreatinin eine Filtrationsrate von 75 % und Eieralbumin mit Molekulargewicht 43.500 von 22 %. Da der I-34 mit seinem Molekulargewicht von 34.000 ungefähr in der Mitte liegt und durch seinen erheblichen Kohlenhydratanteil noch bevorteilt ist, kann eine Filtrationsrate von ca. 50 % gegenüber Kreatinin angenommen werden.

Die Nieren werden am Tag von rund 1.700 l Blut durchströmt. Bei einer mittleren I-34-Konzentration von 10 mIU/ml beim Nierengesunden beträgt die täglich durch das Organ fließende I-34-Menge 1.700×10.000 mIU. Ausgeschieden werden pro Tag von Schwankungen abgesehen ca. 10.000 mIU. Das sind 0,06 % der durchströmenden Menge.

Im Vergleich dazu passiert täglich eine Kreatininmenge von 1.700×10 mg die Nieren. 1.700 mg oder 10 % der durchfließenden Menge werden eliminiert.

Da die Filtrationsrate des I-34 gegenüber Kreatinin 50 % beträgt, müßten ohne Rückresorption 5 % der I-34-Menge täglich ausgeschieden werden. Die I-34-Elimination ist jedoch nur 0,06 %. Folglich müssen 98,8 % des filtrierten I-34 im Tubulus rückresorbiert werden.

Die Rückresorption dürfte ähnlich wie beim Albumin in Form von Pinocytose erfolgen. Wir vermuten, daß der I-34 unverändert ins Blut zurücktransportiert wird. Möglich ist jedoch auch, daß er auf seinem Weg durch die Tubuluszelle gespalten wird

und als säurestabiler Inhibitor mit Molekulargewicht 17.000 wieder ins Blut gelangt. Weitere Modifizierungen sind ebenfalls nicht von der Hand zu weisen. Sicher ist nur die Tatsache, daß der aktive Teil des I-34 aus dem Tubulus in die Blutbahn zurückgelangt.

Mit Hilfe dieser Überlegungen können die Untersuchungsergebnisse erklärt werden:

Die akute Glomerulo- und Pyelonephritis fallen durch erhöhte I-34-Freisetzung und massive Harn-I-34-Konzentration auf, ohne Erhöhung der I-34- und Kreatininwerte im Serum:

Die glomeruläre Filtration ist wenig reduziert (normales Kreatinin). Die Ausscheidung des I-34 muß demnach durch verminderte Rückresorption verbessert sein, so daß ohne Anstieg des Serumspiegels die verstärkte Bildungsrate durch eine höhere Eliminationsrate ausgeglichen wird. Die Reduktion der Rückresorption beruht entweder auf diuretischen Erscheinungen infolge Tubuluszellschädigung oder auf intratubulärer Komplexbildung des I-34 mit Proteasen.

Bei der chronischen Glomerulonephritis wird der Inhibitor in den stärker geschädigten Glomeruli schlechter filtriert, während er in den Tubuli noch relativ gut rückresorbiert wird. Das Verhältnis glomeruläre Filtration und tubuläre Rückresorption ist im Sinn einer herabgesetzten I-34-Ausscheidung gestört. (Größere Beteiligung der Filtrationsstörung!).

Die Verhältnisse der chronischen Pyelonephritis schränken die tubuläre Rückresorption des I-34 stärker ein und sorgen für eine gegenüber der Glomerulonephritis bessere Elimination. (Geringere Beteiligung der Funktionsstörung der Niere!).

Sehr interessante Werte wurden bei der chronischen Niereninsuffizienz gefunden. Die Nierenfunktion ist stark gestört, während der I-34-Serumspiegel trotz höchster Bildungsrate re-

lativ wenig erhöht ist.

Die mangelnde Konzentrierungsfähigkeit der Niere und die auftretende osmotische Diurese vermindern die Rückresorption des I-34 und bewirken seine im Vergleich zum Kreatinin gute Ausscheidung.

Zusätzliche sekretorische Mechanismen halten wir aufgrund unserer Ergebnisse für sehr unwahrscheinlich.

Die Differenzierung der Nierenkrankheiten kann allein durch Bestimmung der I-34- und TAI-Konzentration nicht in jedem Fall mit Sicherheit getroffen werden. Die klinische Diagnose und Therapie können diese Laborwerte jedoch erleichtern und verbessern, da sie Aufschluß über Charakter, Lokalisation und Ausmaß der Nierenschädigung geben.

3. Verhalten des säurestabilen Proteaseninhibitors (I-34), des Trypsin-aktivierten-Inhibitors (TAI) und des Inter-alpha-Trypsin-Inhibitors (ITI) im Blutplasma nach Nierentransplantation

Laut Statistik verzeichnet die homologe Nierenübertragung mehr Komplikationen bei geringerem Dauererfolg als die Dialysebehandlung. Die "Lebensqualität" ist aber entschieden besser. Deshalb hat die Zahl der Transplantationen erheblich in den letzten Jahren zugenommen (59). In der postoperativen Phase machen Abstoßung und die gefährlichen Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie den größten Teil der Komplikationen aus (41).

Abstoßungen sind das Ergebnis der immunologischen Auseinandersetzung mit dem Wirt unter dem Einfluß von Histokompatibilität und Immunsuppression. Weniger nach der Zeitfolge als nach Art und Ausmaß morphologischer und funktioneller Schädigung erfolgt die Unterteilung in hyperakute, akute und chronische Verwerfung.

Während die hyperakute Form innerhalb von 48 Stunden nach der Operation auftritt und zur irreversiblen Transplantatzerstörung führt, bevorzugt die akute Verwerfung die ersten 4 - 6 Monate postoperativ. Sie ist reversibel und kann in Ablauf und Intensität variieren (59).

Die erste rein funktionelle Krisenreaktion ist die Perfusionsverminderung mit Rindenischämie als Folge. Obwohl in dieser ersten Phase die Retentionswerte noch keinen Anstieg erkennen lassen, kommt es bereits zu Schädigungen der Gefäße und Tubuli. Innerhalb von Stunden und Tagen schreitet die Vasokonstriktion fort und mit Reduktion der glomerulären Filtration steigt das Kreatinin an. Dann treten auch meist die ersten klinischen Symptome auf.

Die akute Abstoßung kann in eine chronische Zerstörung übergehen, oder eine schon früh beginnende und schleichend verlaufende

Abstoßung verschlechtert sich endgültig durch aufgepfropfte akute Schübe.

Auch bei normaler Transplantatfunktion zeigen bioptische Untersuchungen immer histopathologische Veränderungen.

Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, diese häufigste Transplantationskomplikation möglichst frühzeitig zu erkennen und zu behandeln, um irreversible Entwicklungen zu verhindern.

Die immunsuppressive Abstoßungsbehandlung kann umso erfolgreicher mit geringeren Dosen durchgeführt werden, je schneller sie eingeleitet wird. Damit reduzieren sich auch ihre unerwünschten und gefährlichen Nebenwirkungen, nämlich die Neigung zu schweren Infektionen und zu kaum beherrschbaren Blutungen aus dem Intestinaltrakt.

Untersuchungen von Hochstrasser und Mitarbeitern über das Verhalten des säurestabilen Proteaseninhibitors (I-34) im Serum von Patienten nach Nierentransplantation haben die Brauchbarkeit der Inhibitorbestimmung bei der Funktionskontrolle der Nieren in der postoperativen Phase gezeigt (42).

Funktionsaufnahme des Transplantates (rapider Abfall der Serum-I-34-Konzentration) und Abstoßungskrisen (Anstieg des I-34) können exakter und zum Teil frühzeitiger als mit den üblichen Methoden (Kreatinin, Isotopen) festgestellt werden (43 - 55, 59).

Zur Feststellung von Ursachen und Ausmaß der I-34-Konzentrationsveränderungen im Serum nach Nierentransplantation wurde an 7 Patienten in einem Zeitraum von 6 - 22 Wochen annähernd täglich die Konzentration des I-34, des TAI und des ITI bestimmt und in Korrelation zum Kreatinin gesetzt.

Abb. 14 a

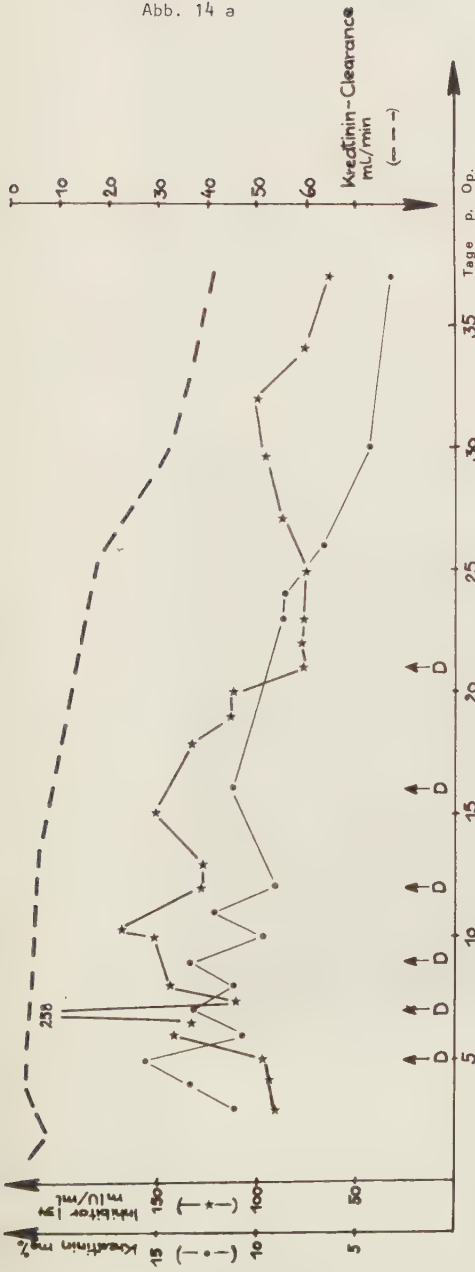


Abb. 14 b

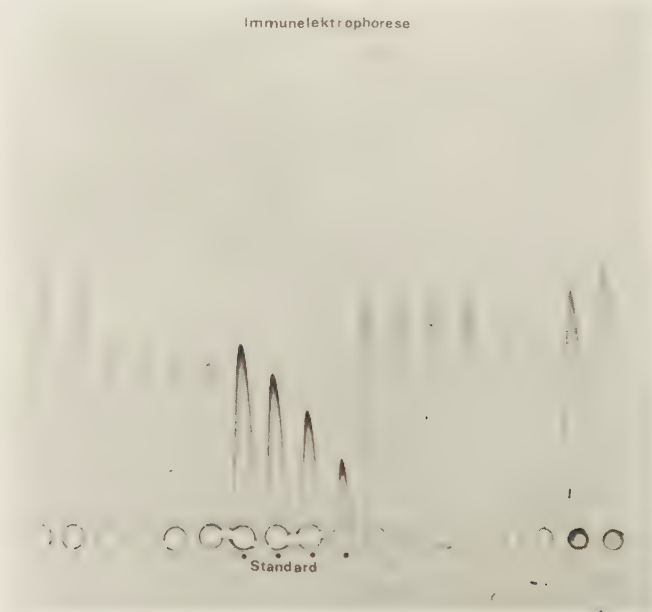


werden. Unbeeinflusst von der Dialysebehandlung blieb der säure-stabile I-34 im Serum.

Am 5. Tag wurde aus einem I-34-Spiegel von 100 mIU/ml innerhalb von 22 Tagen ein Anstieg auf 258 mIU/ml beobachtet, der in einem Tag wiederum auf 110 mIU/ml abfiel. 2 weitere Gipfelwerte von 176 und 154 mIU/ml wurden am 10. und 15. Tag gemessen. Diese exzessiv hohen I-34-Konzentrationen stehen für ein völliges Versagen der Nierenfunktion mit Abnahme der glomerulären Filtration unter 5 %.

Die I-34-Freisetzung aus dem ITI war dabei so massiv, daß keine nennenswerten TAI-Konzentrationen mehr gefunden wurden. Der Precursor weist hohe Zerfallserscheinungen auf, die sich bei der Immunelektrophorese in mehreren Präcipitationslinien zeigen.

Immunelektrophorese



Ab dem 15. Tag erholte sich die Konzentration des ITI. Auch die TAI-Aktivität tendierte bei sinkendem I-34-Spiegel (77 mIU/ml) nach oben.

Nach Beendigung der Dialyse fiel das Kreatinin stetig über den Rest der Meßperiode auf 3 mg% ab. Aus diesem Grund und infolge der steigenden Diurese könnte ein günstiger Verlauf angenommen werden. Dem widerspricht jedoch das Verhalten des I-34, der ab dem 25. Tag wiederum allmählich auf 103 mIU/ml anstieg. Diese langsame Zunahme wurde allein durch vermehrte Spaltung aus dem Precursor hervorgerufen. (Absinken der TAI- und ITI-Konzentration).

Gegen Ende des Krankenhausaufenthaltes besserte sich der I-34-Spiegel zwar etwas, blieb aber auf einem 6-fach erhöhten Niveau stehen trotz fallender Kreatininkonzentration.

Aus dem Verhalten des I-34 diagnostizierten wir eine fortschreitende Transplantatinsuffizienz mit ungünstiger Prognose.

Einen Monat nach seiner Entlassung wurde der Patient erneut zur stationären Beobachtung aufgenommen, da sich die Transplantatfunktion rapide verschlechtert hatte.

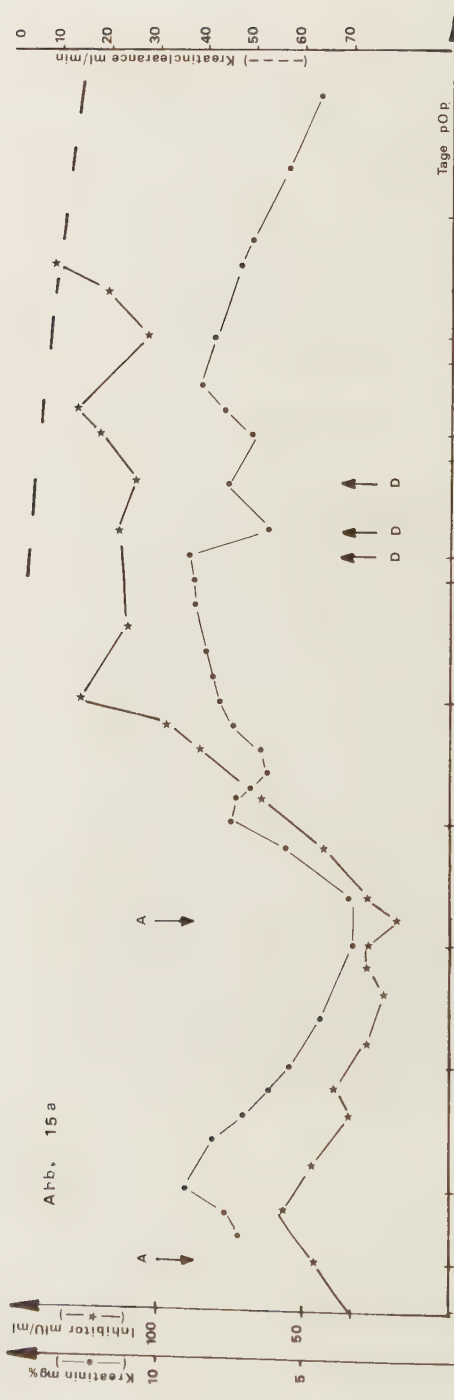


Abb. 15 a, b:

gleiche Darstellung wie Abb. 14 a, b;

Patient 43 Jahre;

Abstoßungskrisen am 12. und 26. Tag p. Op.

Die Indikation zur Nierentransplantation war bei diesem Patienten ebenfalls der Zustand terminaler Niereninsuffizienz auf dem Boden einer chronischen Glomerulonephritis.

Am 12. Tag p. Op. wurden geringgradige Symptome einer akuten Abstoßungsreaktion mit Diureserückgang deutlich. Unter immunsuppressiver Therapie konnte nach 2 Tagen abfallender I-34-Spiegel beobachtet werden, dem 1 Tag später das Kreatinin folgte.

Das Transplantat war zu diesem Zeitpunkt palpatorisch unauffällig und ohne Druckschmerz. Das Gesamteiweiß lag mit 5,4 mg% unter der Norm; das alpha-1-Globulin mit 8,0 % darüber.

Ab dem 19. Tag machte sich Abszeßbildung im Operationsgebiet bemerkbar, der nach Spaltung und Entlastung (21. Tag) gut abheilte. Dieser Prozess war eventuell für die I-34-Spitze verantwortlich (19. Tag).

Der insgesamt gesehene Abfall des I-34 ging mit leichtem Anstieg der TAI-Konzentration einher (bis 25. Tag) (abnehmende I-34-Freisetzung).

In dieser Phase lag der Kreatininspiegel relativ höher. (Verminderte I-34-Rückresorption oder geringere I-34-Bildung oder I-34-Verbrauch).

Besonders interessant ist die akute Abstoßungsreaktion, die sich am 26. Tag durch Fieber und Diureserückgang bemerkbar machte. Das Kreatinin stieg erst 2 Tage später sprunghaft an. Der I-34 sank kurz in den Normalbereich (Verbrauch des I-34 in der Anfangsphase einer Immunreaktion?), zeigte dann aber sofort durch Anstieg die Verwerfung an (25. - 26. Tag). Dieser Anstieg bei fallendem Kreatinin wird vornehmlich durch erhöhte Bildung aus dem ITI hervorgerufen (abnehmende TAI-Konzentration).

Dem verspäteten Kreatininanstieg folgte erstaunlicherweise die TAI-Konzentration mit Zunahme. Die Erklärung muß in einer rapiden Abnahme der glomerulären Filtration gesucht werden bei gleichzeitiger Steigerung der Precursorsynthese.

Am 30. Tag stagnierte die Kreatininzunahme bei 7,4 mg% und blieb um diesen Wert bis zum 48. Tag. Infolge massiver Freisetzung (abnehmende TAI- und ITI-Konzentration) (32. Tag) stieg der I-34-Spiegel weiter bis auf 127 mIU/ml und zeigte bis Ende der Meßperiode keinen Abfall mehr.

Während dieser Plateauphase erholte sich die TAI-Konzentration etwas.

50. Tag: Massive ITI-Spaltung unter I-34-Bildung führte zu einem neuerlichen I-34-Anstieg, obwohl sich Kreatinin und Kreatininclearance in Richtung Normalbereich bewegten.

Der Patient klagte dabei über Schlappheit, Müdigkeit und Depression, und trotz hochdosierter Diuretika konnte die Überwässerung mit Zungenstauung und Ödemneigung nicht abgebaut werden. Am Ende der Beobachtungszeit stellte sich zunehmende Hypertension ein. Der gleichbleibende hohe I-34-Spiegel über 100 mIU/ml ließ eine schlechte Prognose erwarten und bestätigte den Verdacht auf chronische Transplantatinsuffizienz.

Abb. 16 a, b:

gleiche Darstellung wie Abb. 14 a, b;

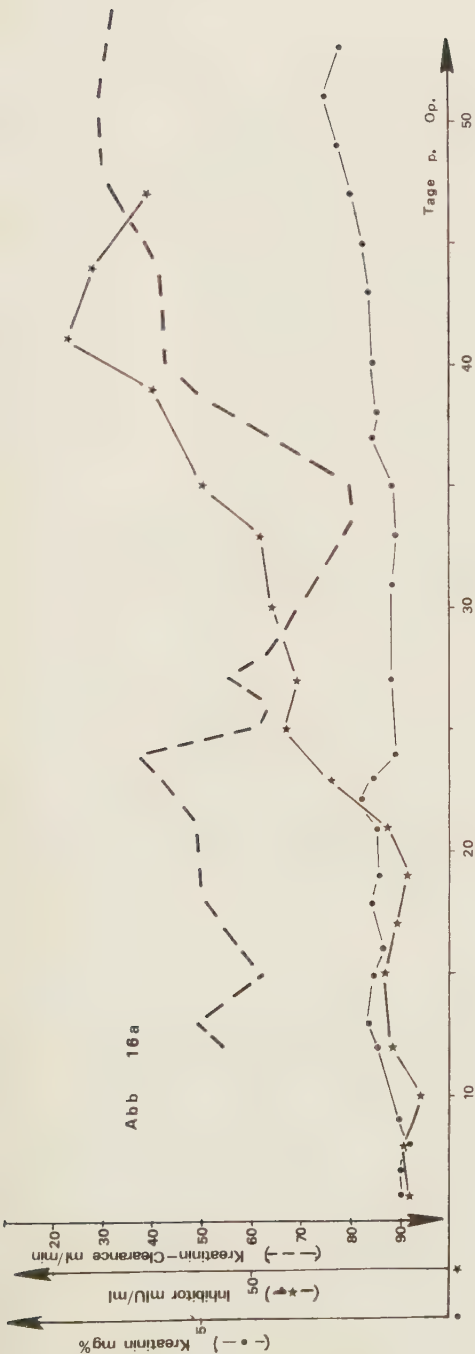
Patientin 32 Jahre; 7-wöchige Verlaufskontrolle;

keine akute Abstoßungskrise; keine Dialyse;

Diagnose: chron. Abstoßungsreaktion

Vor der Operation stand die Patientin ein halbes Jahr unter Dauerdialysebehandlung.

P. Op. zeigte sich zunächst ein komplikationsloser Verlauf: die Retentionswerte lagen im Normbereich oder waren nur andeutungsweise erhöht, die Kreatininclearance kaum reduziert und der I-34 im Serum schwankte in normalen Grenzen.



Das Transplantat hatte also weitgehend normale Funktion aufgenommen. Trotzdem deuteten Schwankungen der TAI-Aktivität auf Prozesse hin, die zu schubweisen Spaltungen des Precursors führten. Diese nicht unbeträchtlichen Abweichungen wirkten sich nicht auf den I-34-Spiegel aus. (Verbrauch des I-34).

Am 18. und an folgenden Tagen p. Op. traten Temperaturschübe bis über 38° C auf mit nur geringfügigem Anstieg der Retentionswerte und mit Gewichtszunahme durch Flüssigkeitseinlagerung. Das Kreatinin war bis zum Ende der stationären Beobachtungszeit nur auf maximal 3,5 mg% erhöht.

Der I-34 reagierte dagegen sofort mit enormer Zunahme seiner Konzentration und stieg auf das 10-fache an. Der Grund für diese isolierte Erhöhung, die in keiner Relation zur Reduktion der glomerulären Filtration stand, ist in massiver Freisetzung des I-34 aus dem Precursor zu sehen (gleichmäßige Abnahme der TAI-Konzentration und großer Abstand der beiden Kurven, welche die TAI- und ITI-Konzentration repräsentieren). Die ITI-Konzentration war zum Teil bis auf über 70 mg/100 ml erhöht (gesteigerte ITI-Produktion).

Histologisch wurde das Bild einer chronischen Abstoßungsreaktion gefunden mit deutlicher, diffuser, interstitieller Fibrose. Auch nach Entlassung traten noch weitere Fieberschübe mit Funktionsverschlechterung des Transplantats auf. Die ungünstige Prognose wurde durch den isoliert erhöhten I-34-Spiegel bestätigt, der auch am Ende der Beobachtungszeit keinen Rückgang zeigte.

Abb. 17 a, b:

gleiche Darstellung wie Abb. 14 a, b;

Patientin 27 Jahre; 6-wöchige Verlaufskontrolle;

20. Tag geringe klinische Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion;

Funktionsaufnahme des Transplantates (22. Tag).

Abb. 17 a

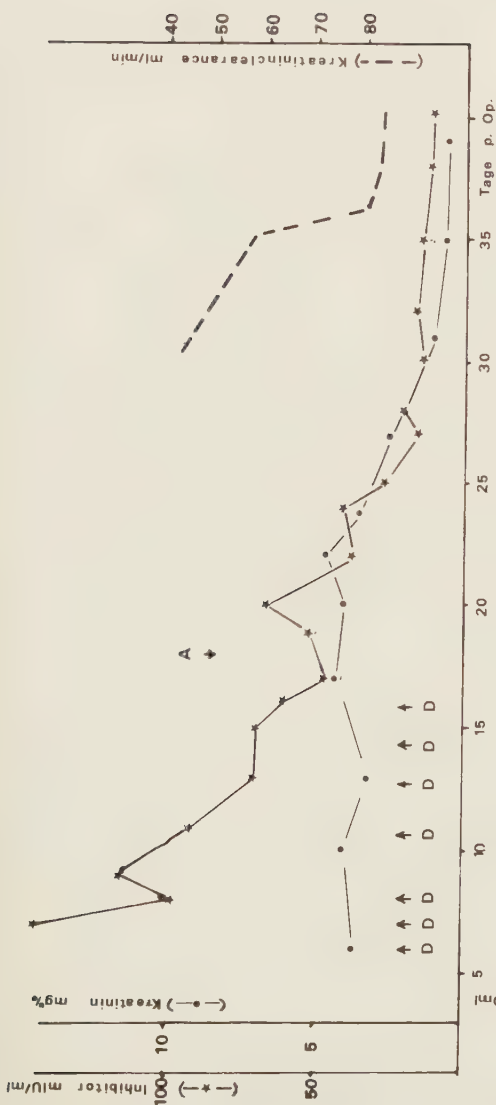


Abb. 17 b



Nach erfolgter Nierentransplantation setzte die Diurese sofort ein, jedoch nicht ausreichend, so daß die Retentionswerte nur ungenügend abfielen.

Da sich am 4. Tag p. Op. eine flüchtige Perikarditis urämischer Ursache bemerkbar machte, wurde die Hämodialysebehandlung weitergeführt (bis 16. Tag). Der Urinbefund war geprägt durch Eiweiß und massenhaft Erythrozyten ohne Leukozyturie.

Die I-34-Serumkonzentration fiel von Werten über 150 mIU/ml allmählich ab. Obwohl einige kleinere Maxima den Abfall unregelmäßig erscheinen ließen, stand dieser Verlauf für eine gute Funktionsaufnahme des Transplantats. Der nach Beendigung der Dialysebehandlung parallel abfallende Kreatininspiegel (22. Tag) bestätigte dies.

Am 19. Tag trat ein Fieberschub von 38,9° C auf. Der I-34 zeigte eine isolierte Spitze, und die TAI-Konzentration fiel um 10 mIU/ml ab. Die I-34-Konzentration im Harn (Diagramm b) nahm zu. Die glomeruläre Filtration dagegen wurde nicht weiter reduziert (verstärkte Freisetzung des I-34 aus dem ITI).

Im weiteren Verlauf näherten sich auch TAI- und ITI-Konzentration der Norm und die Konzentration des I-34 im Harn fiel ab. Diese Verhältnisse ließen eine günstige Prognose erwarten.

Abb. 18:

I-34-Serumkonzentration (—*—) (in mIU/ml; Ordinate)

Kreatinin (—•—) (in mg%; Ordinate)

I-34-Urinkonzentration (—♦—) (mIU/ml; Ordinate)

Tage p. Op. (Abszisse);

Patient 38 Jahre; 6-wöchige Verlaufskontrolle;

Abstoßungsreaktion (10. Tag);

Diagnose: schweres, akutes Nierenversagen.

ABB. 18



Zunächst komplikationsloser Verlauf: Das Kreatinin von 10 mg% fiel schnell ab und war am 6. Tag bereits normalisiert. Der I-34-Spiegel sank noch während der Operation, blieb aber auf einem mäßig erhöhten Niveau um 20 mIU/ml stehen (unterschwellige immunologische Prozesse).

Am 6. Tag trat rascher Hämoglobinabfall mit nachfolgender Leukopenie ein, so daß man an eine Knochenmarkschädigung infolge der immunsuppressiven Therapie dachte. Das Knochenmark zeigte allerdings nicht das typische Bild einer gesteigerten, links-verschobenen, megaloblastisch veränderten Erythropoese. Eine Blutung war ausgeschlossen.

Es fand sich ein bisher unbekannter Antikörper gegen den Kell-Faktor.

Der Patient erhielt mehrere Blutkonserven. Die I-34-Konzentration im Serum zeigte ein wenig auffälliges Maximum (6. Tag). Dieses Verhalten könnte auf Prozesse zurückgehen, die auch den Hämoglobinabfall verursachen und immunologischen Komplikationen vorausgehen.

Am 10. Tag traten mit Fieber, Schmerzen im Transplantatbereich erstmals Zeichen einer Abstoßungsreaktion auf.

Das Kreatinin stieg rapide auf 9 mg% an (13. Tag). Einen Tag später zog allerdings vom höheren Niveau ausgehend die I-34-Konzentration nach (starke Reduktion der glom. Filtration). Das Kreatinin wurde durch Dialysebehandlung auf einer Konzentration unter 10 mg% gehalten.

Der I-34-Spiegel erreichte am 18. Tag einen Gipfel bei 110 mIU/ml und fiel dann mit Besserung der Diurese ziemlich konstant ab.

Die Biopsie am 16. Tag gab Hinweise auf ein schweres, ischämisch bedingtes, akutes Nierenversagen mit herdförmigen Tubulusnekrosen und interstitiellem Ödem, dagegen nur mit diskreten glomerulären Veränderungen.

Nach diesem histologischen Befund war vor allem das tubuläre System von der Schädigung betroffen, was verminderte Rückresorption des I-34 und damit relativ vermehrte Ausscheidung

nach sich zog. (Hohe I-34-Konzentration im Harn: 189 mIU/ml). So erreichte trotz des fast völligen Ausfalls der Filtration der I-34 keine so excessiven Werte (siehe Abb. 14 a), sondern hielt sich in seinem Verhalten an das Kreatinin. Gegen Ende der Beobachtungszeit ließen die Konzentration des I-34 und der Retentionswerte durch Abfall eine allmähliche Besserung der Nierenfunktion erkennen.

Abb. 19 a, b:

gleiche Darstellung wie Abb. 14 a, b;

Patientin 29 Jahre; 11-wöchige Verlaufskontrolle;
mehrere akute Abstoßungskrisen in den ersten 27 Tagen p. Op.;
im 6. Monat p. Op. Nephrektomie;

Nach der Operation setzte die Transplantatfunktion nur unzureichend ein und bis zum 27. p. Op. wurde die Hämodialysebehandlung weitergeführt. Einige akute Abstoßungskrisen in dieser Zeit konnten aufgrund der klinischen Symptome und aufgrund von Gipfelwerten der I-34-Serumkonzentration erkannt werden (max. 153 mIU/ml). Hochdosierte Steroid- und Imurektherapie wurde in den ersten Tagen eingeleitet.

Am 2. Tag p. Op. kam es zu einem cerebralen Krampfanfall, der möglicherweise durch Überwässerung bei hohen Retentionswerten bedingt war.

Am 29. Tag war der I-34-Spiegel unter 40 mIU/ml abgefallen, und das Kreatinin stabilisierte sich bei 8 mg%.

Im weiteren Verlauf herrschten über mehrere Wochen subfebrile Temperaturen bei zunächst gleichbleibend herabgesetzter Transplantatfunktion. Ein Infekt konnte nicht nachgewiesen werden. Unter dem protrahierten Fieber lag der Serum-Kreatininspiegel zwischen 6 und 7 mg%, während die I-34-Konzentration zwischen 15 und 30 mIU/ml schwankte. Das Kreatinin war also um das

Abb. 19 a

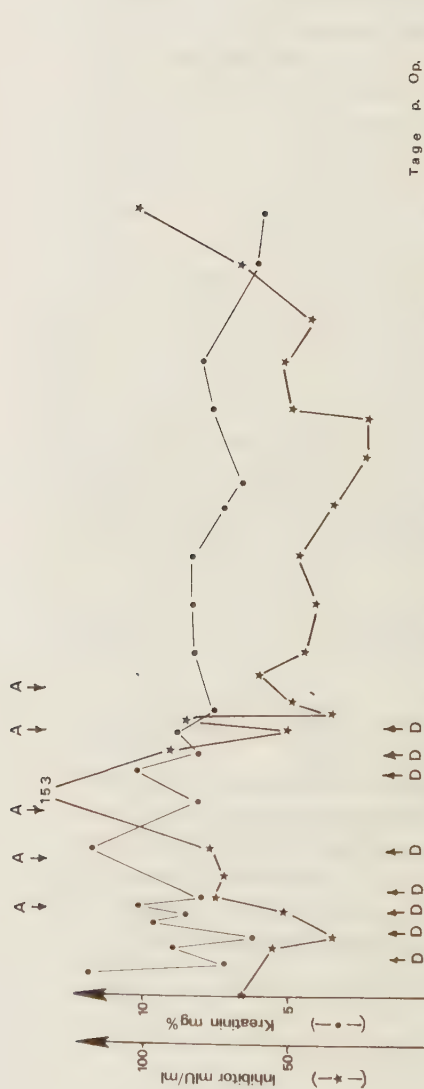
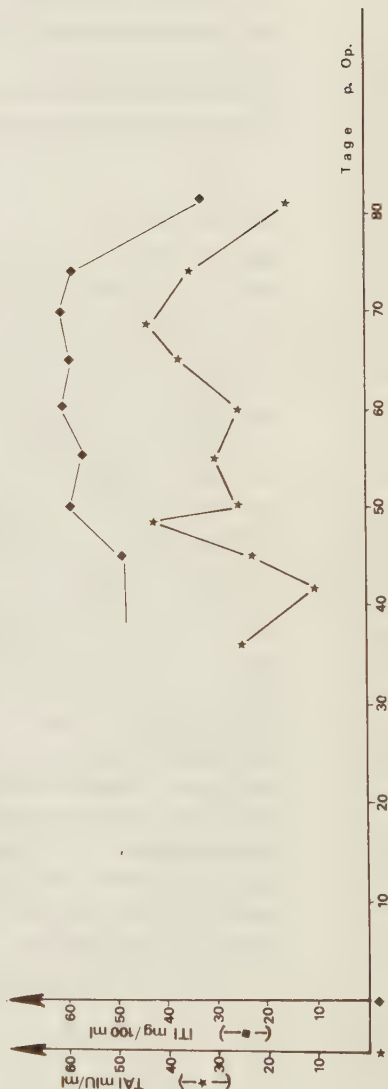


Abb. 19 b



6 bis 7-fache erhöht, der 1-34 dagegen nur um das 2 bis 3-fache. Die Aktivität des TAI war erniedrigt und variierte zwischen 10 und 35 mIU/ml.

Demnach war sowohl die Freisetzung des 1-34 aus der Vorstufe (Abstand TAI-/ITI-Gerade) als auch die glomeruläre Filtration (hohes Kreatinin) pathologisch verändert. Trotzdem stieg der 1-34 nur um das 2 bis 3-fache an.

Erklärung:

Infolge der starken Einschränkung der Filtration ganzer Nierenareale lag in den noch intakten hypertrophierten Nephren eine mangelhafte Konzentrationsfähigkeit vor und Diurese trat auf. Folge war die Verminderung der tubulären Rückresorption und seine gegenüber Kreatinin gesteigerte Elimination.

Am 69. Tag stieg die 1-34-Konzentration isoliert bis auf 100 mIU/ml an. Die TAI-Aktivität sank auf 15 mIU/ml (verstärkte 1-34-Freisetzung).

Am Precursor machten sich hohe Zerfallerscheinungen (Präcipitationslinien) bemerkbar und seine Konzentration minderte sich. Das Kreatinin hingegen täuschte eine Besserung vor, und die Patientin wurde entlassen.

Dieses Verhalten des 1-34 ließ uns eine schlechte Prognose annehmen (vor allem 1-34-Anstieg in der letzten Woche) und bestätigte die Diagnose der chron. Abstoßungsreaktion.

Im 6. Monat p. Op. mußte infolge Funktionseinstellung des Transplantates Nephrektomie vorgenommen werden.

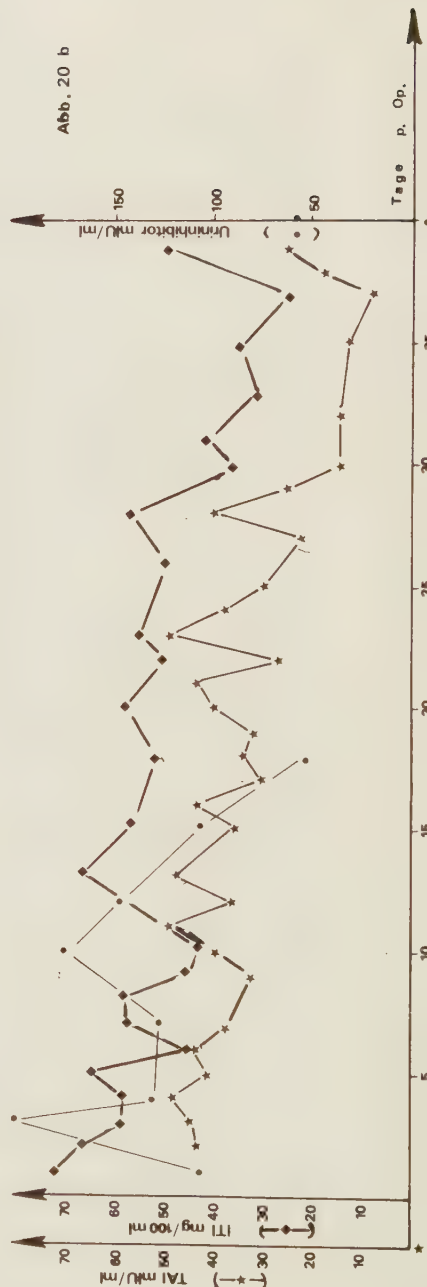
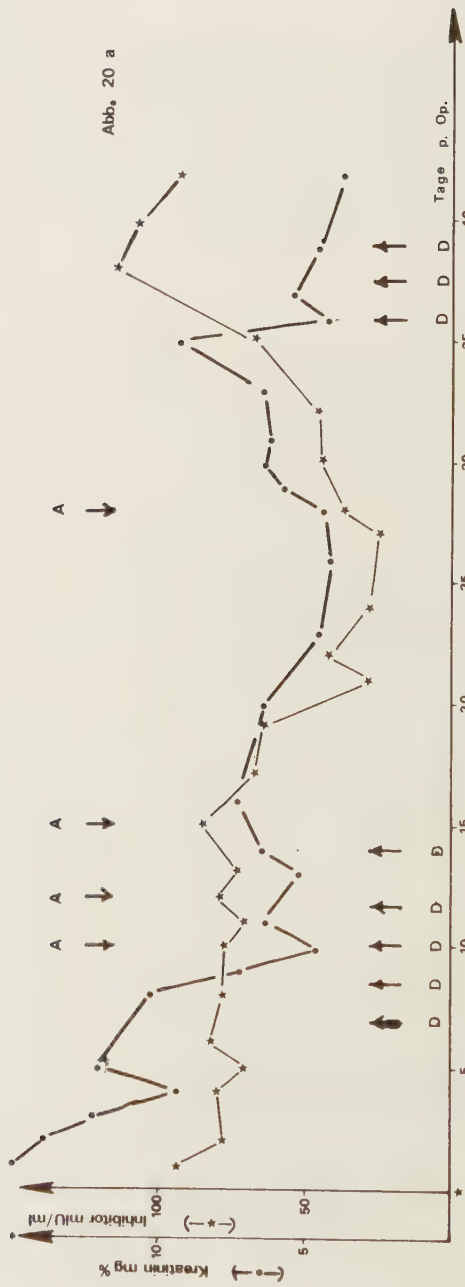
Abb. 20 a, b:

gleiche Darstellung wie Abb. 14 a, b;

Patient 36 Jahre; 7-wöchige Verlaufskontrolle;

akute Abstoßungskrisen am 10., 12., 15. und 27. Tag p. Op.

Der postoperative Verlauf war zunächst von Komplikationen infolge primärer Oligoanurie des Transplantates gekennzeichnet.



Als Hauptursache dafür ist wohl eine ischämische Schädigung der homologen Leichenniere anzusehen.

Diese oligoanurische Phase wurde noch von 3 akuten Abstoßungsreaktionen unterhalten, die durch entsprechende Therapie überwunden werden konnten. Die Kreatininkonzentration lag weit über 10 mg% und konnte erst durch mehrmalige Hämodialyse gesenkt werden. Der I-34-Spiegel hingegen erreichte keine Werte über 100 mIU/ml. Zerfallserscheinungen und schwankende Konzentration des ITI zeugten von hoher Aktivität proteolytischer Faktoren.

Am 15. Tag bahnte sich die Normalisierung der Nierenfunktion an. Es entwickelte sich eine diuretische Phase wie nach akutem Nierenversagen. Die Inhibitorkonzentration im Harn ging stark zurück, und der Serum I-34 fiel schneller ab als das Kreatinin.

Am 27. Tag leitete eine erneute Abstoßung eine Verschlechterung der Transplantatfunktion ein. Als Ursache dürften immunologische Prozesse und proteolytische Vorgänge dabei stärker hervortreten als in der postoperativen Anfangsphase, in der die Folgen der Ischämie im Vordergrund standen. Unsere Vermutung stützt sich dabei auf den Befund der abnehmenden TAI- und ITI-Konzentration. Der Plasmainhibitor stieg auf Werte über 100 mIU/ml.

Unter der Therapie von 4 x 1.000 mg Urbason (Höchst Dosen!) konnte eine irreversibel verlaufende Abstoßung abgewendet werden. Am 38. Tag p. Op. ließ die Intensität der immunologischen Vorgänge nach, und die Funktion des Transplantates erholte sich. Der abfallende I-34-Spiegel und die zunehmende TAI- und ITI-Konzentration ließen die Prognose günstiger erscheinen.

In weiteren 2 Monaten stationärer Behandlung traten noch mehrmals Zustände mit Nierenkomplikationen auf. Bei Entlassung des Patienten war die Funktion immer noch nicht normalisiert.

Anmerkung:

Bei Patienten, deren Verlaufskurven in Abb. 14, 15 und 19 dargestellt sind, geht der Anstieg des I-34-Serumspiegels am Ende der Meßperiode mit einem Abfall der TAI und der ITI-Konzentration einher. Der Abstand zwischen den Kurven der beiden Parameter wird kleiner. Die glomeruläre Filtration ist hier stark eingeschränkt (Kreatinin über 5 mg%).

Ohne nennenswerte Reduktion der Filtration erfolgt dagegen die Zunahme der I-34-Konzentration bei der Patientin in Abb. 16. Die TAI-Aktivität nimmt stark ab, während die ITI-Konzentration erhöht ist (großer Abstand der Kurven).

Nach unserer Meinung führt starke Reduktion der glomerulären Filtration (Abb. 14, 15, 19) zu erhöhtem Anstau proteolytischer Aktivität im Serum und zu einer verlängerten oder intensiveren Wirkung des Kallikrein. Dadurch wird unter Freisetzung des I-34 (oder wird er modifiziert?) das gesamte ITI-Molekül, also auch der inaktive, säurelabile Teil, schnell gespalten und abgebaut. Neben dem Kallikrein können noch weitere proteolytische Enzyme beteiligt sein.

Liegt nur eine geringe Einschränkung der Filtration vor (Abb. 16), so ist die ITI spaltende Aktivität reduziert bzw. zielgerichteter, und nur der I-34 wird aus dem ITI freigesetzt, während der säurelabile Molekülteil langsamer abgebaut wird. Gleichzeitig ist die Synthese des ITI gesteigert.

B. Diskussion der Ergebnisse

Nach unseren Ergebnissen ist die Bestimmung der I-34-Konzentration eine verlässliche Methode zur Erfassung einer Abstoßung nach Nierentransplantation. Im Vergleich zur klinischen Symptomatik und zum Kreatinin führte die I-34-Serumkonzentration in keinem Fall zur Stellung einer falsch positiven oder falsch negativen Prognose. Über das Kreatinin hinaus gibt die I-34-Konzentration Abstoßungsreaktionen frühzeitiger und deutlicher an, vor allem wenn sie nur in geringem Umfang oder erst spät die glomeruläre Filtration reduzieren. Auch über Art und Schweregrad gibt das Verhalten der I-34-Konzentration Aufschluß.

Die Transplantationsreaktion als zelluläre Immunität.

Die wichtigsten Effektorzellen bei der Abstoßung eines Homotransplantates sind lymphoide Zellen (T-Lymphozyten). Über die chirurgisch geschaffene Gefäßverbindung werden die im Blut- und Lymphkreislauf ständig zirkulierenden T-Lymphozyten in das Nierentransplantat eingeschwemmt. Diese erste Lymphozyteninvasion erkennt zwar die histoincompatiblen Moleküle im Gefäßendothel sofort während der Organdurchströmung, ist aber infolge der noch zu geringen Zahl nicht in der Lage, das Transplantat zu zerstören.

Sie tragen die antigene Botschaft vielmehr in Lymphknoten und Milz zurück, wo sie zu Blast- und Killerzellen proliferieren. Das klonale Heer transformierter Lymphozyten kehrtanschließend, spezifisch angezogen, ins Transplantat zurück.

Zerstörung des Transplantats:

Die Killerlymphozyten versetzen unter Vermittlung von Transferfaktoren auch bisher unbeteiligte, mononucleäre Zellen in einen Zustand cytotoxischer Aktivität und veranlassen Makrophagen an der Verwerfungsreaktion teilzunehmen. Zusätzlich produzieren

Plasmazellen Immunglobuline (IT1?), und Mediatoren der Gewebezerstörung - polynukleäre Zellen, vasoaktive Substanzen, Komplement- und Gerinnungsfaktoren - unterstützen die Aufgabe der Effektorzellen.

So kommt es etwa ab dem 9. Tag zur Durchblutungsminde- rung der Nierenrinde mit Absinken des renalen Plasmaflusses und der glomerulären Filtration. Teils ischämische, teils toxisch-nekrotische Veränderungen der Tubuluszellen und Glomeruli treten auf. Diese Veränderungen führen mehr und mehr zum Ausfall von Nephren und enden schließlich in der Anurie.

Immunsuppressive Therapie:

Die Abstoßungsreaktionen können durch immunsuppressive Behandlung des Empfängers in einer Kombination von Azathioprin, Steroiden und Antilymphozytenglobulin beeinflusst werden. Durch diese Therapie werden vor allem die kurzlebigen Lymphozyten des humoralen Immunsystems sehr wirksam zerstört. Demgegenüber sind langlebige Lymphozyten, die eigentlichen Träger der Transplantationsreaktion, auf Steroide weniger empfindlich. So wird zwar die Mehrheit der immunkompetenten Zellen entfernt, jedoch kann die Reaktionsfähigkeit der laufend aus den Stammzellen nachgeschobenen Lymphozyten nicht endgültig gebannt werden.

Kommt es in der Phase nach der Transplantation zu einem Übergewicht der immunologischen Abwehr, so treten Verwerfungsreaktionen auf. Durch Intensivierung der immunsuppressiven Therapie können sie bei frühzeitiger Erkennung beherrscht werden.

Diagnostik der Abstoßungsreaktionen anhand der Serum-Konzentration des I-34:

Die Bestimmung der I-34-Konzentration im Serum ist einfach durchzuführen und zeigt frühe Verwerfungen nach Art und Schweregrad an.

a. Die akute Abstoßungsreaktion kann durch Anstieg des I-34-Serum-Spiegels zum Teil 24 Stunden vor einem Kreatininanstieg

erkannt werden. Diese Erhöhung ist anfangs auf eine durch die allergischen Prozesse hervorgerufene Intensivierung der I-34-Freisetzung aus dem ITI zurückzuführen. Dann tritt mit Kreatinin-zunahme die Reduktion der glomerulären Filtration als 2. Ursache hinzu.

b. Immunsuppressiv unterdrückte allergische Prozesse erhöhen auch bei normalem Kreatinin je nach Schweregrad gleichmäßig den I-34-Spiegel durch verstärkte Freisetzung aus dem Precursor. Solche unterschwelligen Prozesse schädigen nach jeder homologen Nierentransplantation das eingepflanzte Organ. Durch die I-34-Konzentration können sie in ihrem Ausmaß erfaßt werden, und die Dosierung der Immunsuppressiva kann genau darauf abgestimmt werden.

c. Die chronische Abstoßung verläuft meist irreversibel und kann ab einem gewissen Grad nicht mehr medikamentös beeinflusst werden. Sie wird oft durch normales oder nur mäßig erhöhtes Kreatinin verschleiert. Die I-34-Konzentration dagegen ist von Anfang an deutlich durch massive Bildung erhöht, meist bis auf das 10-fache, und gibt keinen deutlichen Abfall zu erkennen. Ein ungünstiger Verlauf ist mit Sicherheit zu erwarten, und die Wiederholung der Transplantation kann geplant werden.

d. Schwere Transplantatinsuffizienz schränkt die glom. Filtration sehr stark ein (hohes Kreatinin über längere Zeit). Dabei kann trotz intensiver Freisetzung die I-34-Konzentration einen relativ geringeren Zuwachs verzeichnen. Dann ist die Konzentrationsfähigkeit des tubulären Systems weit herabgesetzt, der I-34 wird weniger rückresorbiert und besser eliminiert. Durch diese I-34 - Kreatinin - Konstellation wird ein sehr schwerer, irreversibler Nierenschaden angezeigt.

Eine Verschlechterung durch eine aufgesetzte Abstoßungsreaktion läßt den I-34 meist in die Höhe gehen, während das Kreatinin sich kaum ändert.

e. Das Bild des akuten Nierenversagens steht im Zeichen starker Vasokonstriktion mit total herabgesetzter Organdurchblutung. Ischämische Schädigungen führen zu tubulären Nekrosen und prägen die Nephrose. Die Reduktion der glomerulären Filtration, die von Abstoßungsreaktionen unterhalten werden kann, steht anfangs im Vordergrund und läßt Kreatinin und I-34 parallel verlaufen. Die I-34-Konzentration kann bei totaler Anurie Werte über 250 mIU/ml erreichen.

Bei geringerem Filtrationsausfall verbessert die tubuläre Schädigung die I-34-Elimination etwas und verhindert so Werte über 150 mIU/ml.

f. Kontinuierlicher Abfall der I-34-Serumkonzentration bei zunehmender TAI-Aktivität kennzeichnet die Funktionsaufnahme des Transplantates.

Das Kreatinin ist Indikator nur eines Symptoms der Transplantationsreaktion. Es mißt nur die Einschränkung der glomerulären Filtration. Der I-34 dagegen gibt einerseits direkt quantitative Information über die ursächlichen, immunologischen Prozesse, andererseits können Veränderungen der Filtration in den Glomeruli und der Konzentrierungsfähigkeit in den Tubuli qualitativ und quantitativ beurteilt werden. So ist die Bestimmung der I-34-Serumkonzentration unserer Meinung nach eine gute Methode zur Diagnose von Nierenschäden nach Transplantation.

Aspekte therapeutischer Anwendung des I-34

Nicht für die Diagnostik, wohl aber für die Therapie spielt es eine wesentliche Rolle, ob die Veränderungen des I-34-Serumspiegels nur in Korrelation zum Krankheitsbild stehen oder eine kausale Wirkung haben.

So erhebt sich die Frage, weshalb der I-34 durch entzündliche Prozesse der Niere verstärkt freigesetzt wird und ob ihm eine pathogenetische Aufgabe zukommt.

Wir sind der Ansicht, der I-34 ist ein gegenregulatorischer Faktor zur Paralyse der Effekte der Kinine und anderer Gewebshormone. Da diese Gewebshormone unter anderem die Aufgabe lokaler Entzündungsmediatoren haben, könnte der I-34 Entzündungsprozessen entgegenwirken. Das würde ein breites Spektrum therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten eröffnen (8).

Nach unserer Meinung entfaltet der säurestabile I-34 seine Aktivität hauptsächlich im Gewebe und im tubulären System der Niere.

Die Hemmwirkung des I-34 dürfte auch auf Enzyme gerichtet sein, die an freie Zellen im Gewebe oder Blut gebunden sind. (Bisher konnten noch keine Enzym-I-34-Komplexe eindeutig nachgewiesen werden!)

Unsere Gedanken spielen dabei mit folgenden Beobachtungen:

- a. Bei entzündlichen und allergischen Nierenkrankheiten ist die Produktion des ITI gesteigert. Die Synthese des Precursors muß also in Zellen erfolgen, die auf einen entzündlichen Reiz hin die Proteinproduktion erhöhen.
- b. Schwankungen der TAI-Aktivität, die den I-34-Spiegel nicht beeinflussen, könnten auf Verbraucherscheinungen des I-34 zurückgehen.
- c. Parallel zur Erhöhung des Precursors wird der I-34 verstärkt durch die Enzymgruppe der Kallikreine freigesetzt. Die Kallikreine werden ihrerseits aus dem Kallikreinogen durch Globuline mit permeabilitätssteigernder Wirkung und durch andere Faktoren, wie den Hagemann-Faktor, aktiviert (33, 21).
- d. Die Kallikreine setzen neben dem I-34 auch die Kinine frei, eine Gruppe von Gewebshormonen, die unter anderem als Entzündungsmediatoren wirken. Ihre Wirkungsdauer ist sehr kurz. Potente

gegenregulatorische Faktoren müssen also vorhanden sein. Der gleichzeitig aktivierte I-34 wäre dazu vortrefflich geeignet (8).

(Der I-34 wäre als Antiphlogistikum und vasoaktive Substanz therapeutisch zu verwenden).

e. Die Freisetzung von Histamin aus der Mastzelle erfolgt durch ein chymotrypsinartiges Enzym und durch andere unspezifische Serinesterasen, die auf der Oberfläche oder im Inneren der Mastzelle bei AG - AK - Reaktionen aktiviert werden. Diese Proteasen zeigen das gleiche Inhibitions muster wie Trypsin und Chymotrypsin. So könnte der I-34 über Inaktivierung der Mastzellenenzyme einer Histaminfreisetzung entgegenwirken und als Antihistaminikum in der Therapie angewendet werden.

f. Im anaphylaktischen Schock fällt die I-34-Konzentration im Serum ab. Das kann durch Reaktion und Komplexbildung des I-34 erklärt und dem I-34 eine Regulationsfunktion zugeschrieben werden (14 - 16).

g. Homologe Transplantationen haben bei der Niere größere Erfolgchancen als bei anderen Organen. Die Abstoßung gegen die Niere scheint weniger intensiv zu verlaufen. So ist geringere Immunsuppression erforderlich. Man nimmt an, daß ein serologisch blockierender Faktor dafür verantwortlich ist.

Nach unserer Anschauung könnte der I-34 als dieser Faktor infrage kommen. Nach Nierentransplantation wird der I-34 vermehrt gebildet, zeigt gewisse Verbraucherscheinungen und dürfte über Hemmung der Transfer-Faktoren- und Mediatoren-Freisetzung die immunologische Abstoßungsreaktion abschwächen. Das würde seine Anwendung als immunsuppressives Therapeutikum bedeuten.

h. Da der I-34 auch Bakterienproteasen hemmt, ist er ferner als Schutzfaktor der Gewebe in Erwägung zu ziehen (57, 58).

Wir sind der Ansicht, daß der Weg zu neuen Methoden der Nierendiagnostik und der Nierentherapie nicht an der Inhibitorforschung vorbei, sondern nur über die Inhibitorforschung führen kann.

4. Material und Methoden

Trypsin vom Rind behandelt mit TPCK und Na - Benzoyl - D, L - Arginin - 4 - p - nitroanilid (BAPNA) wurden von Merck, Darmstadt bezogen;

menschliches Anti-Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor-Serum des Kaninchens von Behringwerke, Marburg.

A. Bestimmung der Konzentration des säurestabilen Proteaseninhibitors (I-34) im Serum

1 ml Serum wurde mit 0,1 ml Perchlorsäure (70 %) enteiweißt. Der I-34 bleibt gelöst im Überstand. Der Überstand wurde abzentrifugiert, filtriert und mit 5 N NaOH auf pH 7,8 neutralisiert. Die antiproteolytische Wirkung gegen Trypsin wurde bestimmt. Eine Inhibitor-Miliunit (mIU) ist diejenige Inhibitor-Menge, die 1 mU Trypsin zu hemmen vermag. Im Trypsinhemmtest wurde eine bekannte Menge Trypsin eingesetzt, die Testlösung dazugegeben und spektrophotometrisch (Indikator BAPNA) anhand der zeitlichen Abnahme der Trypsinaktivität die Hemmkapazität des säurestabilen Inhibitors pro ml Serum bestimmt.

B. Bestimmung der Konzentration des Trypsin-aktivierten-Inhibitors (TAI)

Der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) des Serums ist säurelabil und wird durch Perchlorsäure ausgefällt. Das Zentrifugat wurde in destilliertem Wasser wieder in Lösung gebracht und mit 5 N NaOH auf pH 7,8 neutralisiert. Mit 0,2 mg Trypsin wurde 1 ml der Lösung 1 Stunde bei 37° inkubiert. Dann wurde mit Perchlorsäure (70 %) (0,1 ml) enteiweißt. Der Überstand wurde abzentrifugiert, mit 5 N NaOH wiederum auf pH 7,8 neutralisiert, und im Trypsinhemmtest die Hemmkapazität bestimmt.

C. Bestimmung der Konzentration des Inter-alpha-Trypsin-Inhibitors (ITI) mittels der eindimensionalen Immunelektrophorese in Agarosegel (Raketentechnik)

Die Immunelektrophorese wurde in der üblichen Weise durchgeführt. Die Glasplatten wurden mit antikörperhaltiger Agarose angegossen. 3 μ l frischen Serums wurden eingesetzt und die Höhe der Präcipitatlinien des Inter-alpha-Trypsin-Inhibitors gemessen (siehe Eichkurve S. 12).

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Der Inter-alpha-Trypsin-Inhibitor (ITI) ist der Precursor des säurestabilen Inhibitors (I-34) im Blutplasma und Harn. Die Serumkonzentration des I-34 wird durch die Niere konstant gehalten. Der Precursor zeigt Schwankungen in einem weiteren Bereich, da seine Konzentration von Neubildung und Spaltung bestimmt wird.

2. Bei Nephropathien ist bei gesteigerter ITI-Produktion die Konzentration des I-34 im Serum erhöht. Die Ursachen dieser Erhöhung sind zum einen die verstärkte Freisetzung aus dem Precursor, zum anderen die Reduktion der glomerulären Filtration. Anhand des Verhältnisses dieser beiden Faktoren kann die Differenzierung der Nierenkrankheiten erfolgen. Die chronische Glomerulonephritis erhöht in erster Linie durch Einschränkung der Filtration den I-34-Spiegel.

Die I-34-Freisetzung tritt bei der chronischen Pyelonephritis stärker in den Vordergrund.

Die chronische Niereninsuffizienz zeigt trotz hoher Bildung des I-34 relativ wenig gesteigerte Serumspiegel.

3. Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit der I-34-Bestimmung zur Früherkennung einer Abstoßungskrise nach Nierentransplantation wurden bestätigt.

Die akute Abstoßungskrise läßt den I-34-Serumspiegel zum Teil 24 Stunden vor dem Kreatinin ansteigen.

Bei der chronischen Verwerfung ist die I-34-Konzentration auch dann erhöht, wenn die glomeruläre Filtration nur wenig eingeschränkt ist.

Die schwere Transplantatinsuffizienz reduziert die glomeruläre Filtration fast völlig (hohes Kreatinin), während der I-34 relativ niedrige Höchstwerte zeigt (siehe chronische Niereninsuffizienz).

Beim akuten Versagen des Transplantates läßt die fast völlig eingeschränkte Filtration Kreatinin und Inhibitor parallel ansteigen.

Kontinuierlicher Abfall der I-34-Konzentration sagt eine erfolgreiche Nierentransplantation an.

Eine schlechte Prognose ist zu stellen, wenn die I-34-Konzentration nach einem Monat p. Op. noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist oder erneut ansteigt und sich auf ein erhöhtes Niveau einpendelt.

Anhand der I-34-Konzentration ist die exakte Kontrolle der Transplantationsreaktion möglich. Die Intensität der immunologischen Prozesse kann jederzeit ermessen und die Dosierung der immunsuppressiven Therapeutika darauf abgestimmt werden.

Tabelle 1: Nierengesunde

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml	ITI mg/100 ml
1	6	47	41
2	4	53	45
3	5	44	47
4	6	18	19
5	7	40	43
6	6	46	52
7	5	43	35
8	12	55	45
9	4	48	48
10	6	38	35
11	2	55	49
12	2	60	54
13	5	37	40
14	7	39	49
15	4	31	34
16	7	45	54
17	4	42	45
18	6	44	49
19	12	67	57
20	8	45	47
23	8	30	31
24	7	24	18
25	2	44	44
26	8	42	47
27	3	42	41
28	4	58	51
29	6	34	43
30	5	38	50
31	8	43	51
32	8	44	44

Tabelle 1: Nierengesunde

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml	ITI mg/100 ml
33	4	44	39
34	8	50	39
35	6	54	42
36	8	52	45
37	4	32	25
38	5	33	29
39	8	45	41
40	6	37	45
41	7	38	43
42	6	39	50
43	10	29	27
44	6	31	34
45	7	51	47
46	6	44	51
47	6	43	48
48	8	42	31
49	5	61	48
50	6	59	65
51	8	40	25
52	4	38	23
53	6	52	34
54	6	40	50

Tabelle 2: Patienten mit Bronchitis

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml
55	17	28
56	40	4
57	9	46
58	17	27
59	17	29
60	29	33
61	23	21
62	9	41
63	23	19
64	12	30
65	21	28
67	21	34
68	13	34
69	12	41
70	25	28
71	8	41
72	26	19
73	27	32
74	7	55
75	15	35
76	28	34
77	23	34
78	12	45
79	13	29
80	28	39
81	17	44
82	23	24
83	-	-
84	-	-

Tabelle 3: Nephropathien

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml	Kreatinin mg%
<u>Chronische Pyelonephritis</u>			
85	11	46	1,40
86	19	28	1,76
87	18	43	2,00
88	18	41	2,45
89	16	44	1,00
90	9	50	0,82
91	9	46	1,1
92	9	40	1,64
93	6	45	1,24
94	14	39	2,14
95	9	57	1,31
98	12	30	1,58
99	39	36	5,76
100	21	36	3,01
101	23	-	2,5
105	27	24	3,25
106	46	24	5,58
107	28	31	5,22
108	14	52	2,12
109	42	22	4,52
110	35	-	4,65
115	24	36	3,34
116	68	6	6,41
117	13	42	1,56
118	11	42	1,29
119	9	23	1,21
120	9	44	1,02

Tabelle 3: Nephropathien

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml	Kreatinin mg%
---------	----------------	---------------	------------------

Chron. Glomerulonephritis

vaskuläre Form

121	6	46	0,8
122	7	49	1,3
123	9	53	1,6
124	15	45	1,3
125	16	35	2
126	19	42	1,7
127	21	34	1,6

nephrotische Form

130	22	46	1,1
131	28	33	3
132	30	37	2,5
134	34	23	4,5

Niereninsuffizienz auf Boden chron. Glom.-nephritis

135	39	44	3,2
136	43	37	6,2

Chron. Niereninsuffizienz

137	38	19	10,2
138	33	4	9,1
139	26	21	7,3
140	-	-	-, -
141	28	29	8,25
142	12	50	7,2
143	26	31	7,6
144	9	36	3,9
145	40	28	10,4

Tabelle 3: Nephropathien

Patient	I-34 mIU/ml	TAI mIU/ml	Kreatinin mg%
<u>Unspezifische Nierenschäden</u>			
150	9	46	0,68
151	9	29	1,16
152	8	41	0,96
153	6	32	0,9
154	7	36	0,85
155	9	42	0,93
156	7	44	0,9
157	10	49	0,9
158	4	51	0,82
159	10	32	0,99
160	8	49	0,9
165	14	35	1,2
166	6	36	0,85
167	8	39	0,82
168	4	40	0,9
169	3	52	0,85
170	11	38	0,9
171	7	35	1,3
172	7	48	0,69
173	5	29	0,96
174	7	33	0,83
175	12	-	1,0
176	13	41	1,1
178	5	47	0,7
180	9	39	0,95
181	13	34	1,3
182	9	44	0,9
183	11	44	0,95
184	6	49	0,85

Tabelle 4: Patienten nach Nierentransplantation

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml
<u>Patient d. Abb. 14 a, b.</u>				
3	92	11,5		
4	95	13,8		
5	97	15,5		
6	142	11,0		
7	258	13,8		
8	143	11,2		
9	149	13,1		
10	152	9,7		
11	141	12,7		
12	135	9,0	6	
13			18	
15	152	11	22	42
16	143	10,5	27	47
19	122	10	28	50
20	123	10	29	55
21	87		30	57
23	85	9,2	32	61
25	84	8,4	44	60
26	88	7,5	40	52
27	90	6,9	34	45
29	98	5,6	28	41
30	100	5	27	40
32	105	4,9	26	29
34	80	4,8	24	33
35	78	4,8	24	37
37	71	4,5	22	56

Tabelle 4

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml
<u>Patient d. Abb. 15 a, b.</u>				
12	47	6,9	6	
13	50	7,11	8	
14	52	7,83		
15	54	9,05	9	
16	48		15	
17	47	8,08		
18	33	7,0	14	
19	39	6,08		
20	30	5,38	14	
23	21			
25	29	3,27	20	
26	26	3,3	25	
27	29	3,34	16	
28	33		18	57
29	42	5,75		59
32	74	6,3	39	63
31	65	7,0	45	65
33	86	6,5	34	60
35	127	7,9	28	49
38	110	8,5	38	55
40	112	8,6	39	55
42	112	6,1	39	57
43	110	6,7	40	59
46	119	6,9	42	58
49	115	6,7	47	60
50	104	8,03	49	65
52	120	7,5	30	55
53	136	7,1	20	49

Tabelle 4

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml
<u>Patient d. Abb. 16 a, b.</u>				
6	11	1	49	
7	6	1,03	53	
8	13	0,9	29	
10	6	1,1	36	
11	14	1,3	8	
13	18	1,6	24	
15	17	1,5	38	
17	14	1,38	16	
20	12	1,2	33	
21	16	1,4	30	
22	22	1,8	27	
25	42	1,17	17	55
27	38	1,19	31	57
30	45	1,2	25	60
31	47	1,2	26	59
32	49	1,12	24	58
33	48	1,1	22	56
35	62	1,1	20	55
37	69	1,5	14	72
38	73	1,46	15	51
40	84	1,57	7	66
41	97	1,54	4	49
43	89	1,6	7	54
47	77	2,0	10	68

Tabelle 4

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml	Urin-Inh. mIU/ml
<u>Patient d. Abb. 17 a, b.</u>					
7	144	3,5	36	42	
8	97	3,7	49	58	
9	117	4,0	58	61	
10	103	4,1	35	57	
11	93	3,7	38	53	93
13	70	3,3	39	57	
14	73	3,6	43	64	104
15	71	3,9	45	63	75
17	45	4,4	47	60	65
19	50	4,2	35	55	75
20	67	4,1	46	60	63
22	38	4,3	35	62	58
24	41	3,9	40	58	66
25	27		39	57	65
27	17	2,5	40	55	
30	16	1,6	35	49	53
32	17	1,2	36	48	
35	15	0,9	43	47	

Patient d. Abb. 18

1	28	11,4			31
2	24	8,3			33
4	20	2,5			38
5	20	2,0			28
6	25	1,4			34
8	24	1,5			33
9	21	1,5			63
10	23	1,4			33
11	25	4,0			32
12	53	6,8			30

Tabelle 4

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml	Urin-Inh. mIU/ml
14	100	9,2			23
15	97	9,4			63
17	112	9,1			61
19	114	8,9			92
20	87	8,7			123
21					189
23	78	8,3			94
24	70	7,8			92
28	82	6,7			89
30	73	6,4			80
32	55	4,6			75
35	26	2,4			52
41		1,7			

Patient d. Abb. 19 a, b.

1	67	
2	62	12
3		7,1
5	55	8,9
6	34	6,3
8	50	8,4
10	75	7,9
12	71	9,5
15	75	11,8
20	153	8,1
23	112	10
25	90	8,1
26	48	8,5
27	83	8,0
28	33	7,5
30	48	7,6

Tabelle 4

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml	Urin-Inh. mIU/ml
33	59	7,7			
35	41	8,0	25	48	
40	39	8,2	12	48	
42	41	8,1	10	49	
45	45	8,3	24	48	
48	37	7,4	43	58	
50	35	7,1	26	59	
53	30	6,7	28	57	
55	21	6,9	30	56	
59	24	7,3	27	60	
60	48	7,5	25	62	
65	50	7,7	37	60	
69	41	7,7	44	62	
70	48	6,8	42	61	
75	63	5,9	34	59	
80	102	5,7	24	36	

Patient d. Abb. 20 a, b.

1	94	15		72	107
2	78	14	44	67	163
3	81	12,3	45	59	203
4	80	9,4	48	58	111
5	70	12	41	65	125
6	83		44	45	
7	74		37	58	129
8	81	10,3	32	58	
9	81	7,4	31	45	122
10	78		38	43	
11	70		49	51	175
12	80		36		152
13	72	5,3	48	67	

Tage p. Op.	Serum-I-34 mIU/ml	Kreat. mg%	TAI mIU/ml	ITI mg/100ml	Urin-Inh. mIU/ml
14		6,5			
16	78	7,4	43	54	
17	68	7,2	30	52	82
18	67		34	55	51
19	66		32	56	
20	56	6,4	40	59	
21	28		43		
22	41		27	51	
23	39	4,9	49	56	
24	28		38		
25	30	4,7	30	52	
27	24	4,5	22	50	
28	38	4,7	40		
29	39	5,9	25		
30	45	6,5	14	36	
32	45	6,2	14	42	
35	68	9,5	13	35	
37	115	5,6	8	26	
38	110	4,8	19		
40	92	4,2	26	51	

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Marx, R., Münch. med. Wschr. 108, 1267 (1966)
- 2) Marx, R., Neue Aspekte d. Tras.-Therapie, Bd. 2, S. 89
- 3) Hörl, F.K., W. Heller, Neue Aspekte d. Tras.-Therapie,
Bd. 3, S. 161 und 173
Nagel, M., A. Meyer, J. Schier, gl. Bd., S. 131
Schönbach, G., gl. Bd., S. 103
- 4) Fritz, H., J. Müller, M. Wiedemann, E. Werle, Z. physiol.
Chem. 348, 405 (1967)
- 5) Haendle, H., Dissertation, Med. Fak. Univ. München (1966)
- 6) Hochstrasser, K., Habilitationsschrift, Med. Fak. Univ.
München (1969)
- 7) Shulmann, N.R., J. biolog. Chemie 213, 655 (1955)
- 8) Hladovec, J., Z. Horakova, V. Mansfeld, Arch. int.
Pharmakodyn. 128, 343 (1960)
- 9) Laurell, C.B., S. Ericson, Scand. J. lab. Invest 15,
529 (1963)
- 10) Laurell, C.B., S. Ericson, Clin. Chem. Akta 11, 395 (1965)
- 11) Hochstrasser, K., H. Haendle, R. Reichert, E. Werle,
Z. physiol. Chem. 352, 954 (1971)
- 12) Hochstrasser, K., R. Reichert, S. Schwarz, E. Werle,
Z. physiol. Chem. 353, 221 (1972)
- 13) Hochstrasser, K., R. Reichert, S. Schwarz, E. Werle,
Z. physiol. Chem. 354, 923 (1973)
- 14) Bromfenbrenner, J., J. Allergy 19, 71 (1948)
- 15) Rocha e Silva, M., "Anaphylaxis", International Text-
book of allergy, Ed. J.M. Damar, Munksgaard
Kopenhagen 1959, p. 11
- 16) Ungar, G., H. Mayashi, Ann. Allergy 16, 542 (1958)
- 17) Burdon, K.L., Proc. exp. Biol. 49, 24 (1942)
- 18) Ozawa, K., M. Laskowsky Jr., J. biolog. 241, 3955 (1966)
- 19) Haynes, R., R. E. Feeney, Biochemistry 7, 2547 (1969)
- 20) Fritz, H., E. Fink, M. Gehard, K. Hochstrasser, E. Werle,
Z. physiol. Chem. 350, 933 (1969)

- 21) Frey, E.K., H. Kraut, E. Werle, Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren, Enke, Stuttgart (1968)
- 22) Werle, E., Neue Aspekte der Tras. Therapie, Bd. 3, 49 (1969)
- 23) Bernhard, S.A., J. Cellular Comp. Physiol. 54, 195 (1959)
- 24) Erlanger, B.F., Proc. Nat. Acad. Sci. US 46, 1430 (1960)
- 25) Hochstrasser, K., E. Werle, Z. physiol. Chem. 350, 249 (1969)
- 26) Laskowsky, M. sr., F.C. Wu, J. Biol. Chem. 204, 797 (1953)
- 27) Tschesche, H., H. Klein, Z. physiol. Chem. 349, 1645 (1968)
- 28) Rigbi, M., L.J. Greene, J. biol. Chem. 241, 3955
- 29) Hochstrasser, K., Feuth, H., Steiner, O., Z. physiol. Chem. 354, 927 (1973)
- 30) Peanasky, R.J., Laskowsky, M., J. biol. Chem. 204, 153 (1953)
- 31) Faarvang, H.J., Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 1 (1965)
- 32) Procksch, G.J., Routh, J.I., Smith, J.M., Clin. Biochem. 5, 242
- 33) Vogel, R., Trautschold, I., E. Werle, Natürliche Proteasen-inhibitoren, Thieme Verlag (1966)
- 34) Bretzel, G., Hochstrasser, K., Liberation of an Acid Stable Proteinase Inhibitor from the Human Inter-alpha-Trypsin Inhibitor by the Action of Kallikrein, Hoppe-Seylers Physiol. Chem., Bd. 357, 487-489 (1976)
- 35) Hochstrasser, K., G. Bretzel, H. Feuth, W. Hilla, K. Lempart, The Inter-alpha-Trypsin Inhibitor as Precursor of the Acid Stable Proteinase Inhibitor in the Human Serum and Urine, Hoppe-Seylers, Z. physiol. Chem. 357, 153 - 162 (1976)
- 37) Hochstrasser, K., H. Feuth, J. Fall, B. Kemkes, Klin. Wschr. 52, 1015 - 1017 (1974)
- 38) Fall, J., Dissertation, Med. Fak. München (1974)
- 39) Siegenthaler, W., Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag (1973)
- 40) Gross, R., Schölmerich, P., Lehrbuch der Inneren Medizin, F.K. Schattauer Verlag (1973)

- 41) Allgöwer, M., Allg. und spez. Chirurgie, Springer (1973)
- 42) Hochstrasser, K., H. Feuth, B. Kemkes, J. Fall und E. Werle,
Münch. Klin. Wschr. 52, 1018 - 1020 (1974)
- 43) Prout, G.R., Magatolog, E.V., Hume, D.M., Surgery 56,
283 (1964)
- 44) Werner, B., Acta Chir. Scand. 134, 467 (1968)
- 45) Werle, E., Busse, R., Schmal, A., Münch. Klin. Wschr. 46, 1315
(1968)
- 46) Zühlke, V., Hermann, G., Foul, P., Langenbecks Arch. Chir.
325, 725 (1969)
- 47) Lemperle, G., Müller, E., Michaelis, W., Wieczorek, W.,
Langenbecks Arch. Chir. 325, 719 (1969)
- 48) Tidow, G., Wonigkeit, K., Herbst, J., Atay, Z., Schmitz-
Feuerkake, I., Sponholz, P.K., Coburg, A.J.,
Pichlmeyer, R., Langenbecks Arch. Chir.
Suppl., S. 319 (1974)
- 49) Piza, F., Brücke, P., Pokieser, H., Zaunbauer, W.,
Langenbecks, Arch. Klin. Chir. 322, 547 (1968)
- 50) Rapaport, F.T., Kano, K., Milgrom, F., J. clin. Invest.
47, 633 (1968)
- 51) Zühlke, V., Deodkur S.D., Nakamoto, S., Kolff, W.J.,
Transplantation 6, 59 (1968)
- 52) Hollenberg, N.K., Retik, A.B., Rosen, S.M., Murray, J.E.,
Merrill, J.P., Transplantation 6, 59 (1968)
- 53) Kauffmann, K.M., Clark, R.F., Magee, J.H., Rittenburg, M.S.,
Goldsmith, C.M., Prout, G.R., Hume, D.M., Surg.
Gynec. Obstet. 119, 25
- 54) Bergström, K., Blomstrand, R., Magnusson, G., Werner, B.,
Acta Chir. Scand. 134, 467 (1968)
- 55) Maker, J.F., Amer. J. Med. 56, 275 (1974)
- 56) Lubecg, G., Wien. Klin. Wschr. 86, 271 - 277 (1976)
- 57) Mansfeld, V.A., Ziegelhöffer, Z., Horakova, J., Hladovec,
Naturwissenschaften 46, 172 (1959)
- 58) Shain, Y., A.M. Meyer, Physiol. Plant. 18, 853 (1965)
- 59) Lange, H., Der Patient nach Nierentransplantation,
Internist 17, 282 - 289 (1976)

Herrn Prof. Dr. K. Hochstrasser, Leiter des Biochemischen Laboratoriums der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität München, spreche ich meinen Dank aus für die freundliche Überlassung des Themas und seine bereitwillige Hilfe bei der Ausführung dieser Arbeit,

Herrn Prof. Dr. H. H. Naumann, Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten an der Universität München, danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Herrn Dr. H. Feuth danke ich für die hilfsbereite Mitarbeit bei dieser Arbeit.

Ferner ist es mir eine angenehme Pflicht, Frau K. Lempart und Frau S. Heindl für ihre lebenswürdige Hilfsbereitschaft und ihre große Unterstützung bei der Durchführung der Experimente zu danken.

Auch möchte ich es nicht versäumen, meinen Eltern zu danken, die mir mit großem Verständnis und liebevoller Rücksichtnahme mein Studium ermöglicht haben.

LEBENS LAUF

Am 22. 3. 1951 wurde ich, Jürgen Kurt Juchheim, in Ettendorf bei Traunstein geboren als Sohn des Rechtsanwalts Dr. Kurt Juchheim und seiner Ehefrau Wilhelmine, geborene Marwig.

Vom Herbst 1957 an besuchte ich die evangelische Volksschule in Traunstein. 1962 wechselte ich in das humanistische Chiemgau-Gymnasium Traunstein über. Dort beendete ich 1971 meine Schullaufbahn nach erfolgreich abgelegtem Abitur.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians Universität München. 1972 absolvierte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1974 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Wintersemester 1974/75 unterzog ich mich dem ersten, im März 1977 dem zweiten und im April 1978 dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

